



HAL
open science

Hétérocycles et réactions pallado-catalysées : développements méthodologiques, études mécanistiques et application en synthèse totale

Élodie Martinand-Lurin

► **To cite this version:**

Élodie Martinand-Lurin. Hétérocycles et réactions pallado-catalysées : développements méthodologiques, études mécanistiques et application en synthèse totale. Chimie organique. Université Paris Sud - Paris XI, 2015. Français. NNT : 2015PA112018 . tel-01359171

HAL Id: tel-01359171

<https://theses.hal.science/tel-01359171v1>

Submitted on 30 Jun 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITÉ PARIS-SUD

ÉCOLE DOCTORALE 470 : CHIMIE DE PARIS SUD

Institut de Chimie des Substances Naturelles
& École Normale Supérieure de Paris

DISCIPLINE CHIMIE

THÈSE DE DOCTORAT

présentée par

Elodie MARTINAND-LURIN

Hétérocycles et réactions pallado-catalysées :
développements méthodologiques, études
mécanistiques et application en synthèse totale

David AITKEN	Professeur (ICMMO)	Président du jury
Isabelle GILLAIZEAU	Professeur (ICOA)	Rapporteur
Jean-Marc CAMPAGNE	Professeur (ENSCM)	Rapporteur
Philippe BELMONT	Professeur (Paris Descartes)	Examineur
Laurence GRIMAUD	Chargée de recherche (ENS Paris)	Examineur
Philippe DAUBAN	Directeur de recherche (ICSN)	Examineur
Laurent EL KAÏM	Professeur (ENSTA)	Professeur invité

Remerciements

Ce travail a été réalisé en très grande partie à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles à Gif-sur-Yvette. Je remercie tout particulièrement les directeurs de cet établissement, Max Malacria et Angela Marinetti pour m'avoir permis d'y effectuer ma thèse dans d'excellentes conditions et pour leur bienveillance tout au long de ces trois années et demie.

Je remercie également le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche pour le financement de ma thèse *via* une allocation spécifique normalien accordée par l'ENS Cachan.

Je tiens à remercier les Professeurs David Aitken, de l'Université Paris Sud, Isabelle Gillaizeau, de l'Université d'Orléans, Jean-Marc Campagne, de l'École Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier et Philippe Belmont, de l'Université de Paris V pour avoir accepté de juger mon travail.

Je souhaite ensuite adresser mes remerciements à Philippe Dauban et Laurence Grimaud pour avoir dirigé cette thèse. Je tiens tout particulièrement à les remercier pour la diversité des sujets de recherche qu'ils m'ont confiés et pour la liberté d'action qu'ils m'ont laissée tout au long de cette aventure. En me laissant la possibilité de faire mes propres choix, tester mes idées, me tromper, revenir sur mes pas, changer de direction, j'ai énormément appris et cela m'a également permis de gagner en autonomie.

Ces travaux de thèse ont aussi été pour moi l'occasion d'échanger et de collaborer à de nombreuses reprises. Je souhaite remercier Laurent El Kaïm (ENSTA) qui a gentiment accepté que je travaille sur une des thématiques de son laboratoire, me permettant ainsi de reprendre confiance en moi après de longs mois de doutes et d'échecs à la paillassse. Je le remercie pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire à plusieurs reprises et pour m'avoir fait partager sa passion pour les isonitriles.

Je souhaite également exprimer toute ma reconnaissance à Paul Fleurat-Lessard et Raymond Grüber de l'ENS de Lyon pour les multiples discussions au sujet des cycloadditions mais aussi pour l'aide apportée en fin de thèse concernant les réactions pallado-catalysées à base d'isonitriles. Toujours prêt à lancer des calculs à n'importe quelle heure du jour ou de la nuit pour comprendre ce qui ne fonctionne pas dans le ballon, Binôme, je te remercie pour ta patience, ton soutien sans faille, tes explications de théoricien (pas toujours faciles à comprendre...) et ta présence dans les moments de doutes. Notre collaboration scientifique débutée en prépa agrég ne s'est jamais réellement arrêtée et s'est avérée être tout aussi fructueuse en recherche qu'en enseignement. J'espère que nous pourrons continuer à interagir et à travailler ensemble.

Mes trois années et demie de thèse ont également été un marathon à travers plusieurs laboratoires. Je remercie vivement Christian Amatore, directeur du groupe d'électrochimie de l'ENS Paris, pour m'avoir accueillie au sein de son équipe. Par la même occasion, je tiens à remercier Walter Fürst, directeur de l'Unité Chimie et Procédés de l'ENSTA, pour m'avoir permis de réaliser une petite partie de ma thèse au sein du laboratoire de chimie. Je remercie chaleureusement toutes les autres personnes qui ont contribué de près ou de loin à mon intégration dans ces équipes.

J'ai eu l'occasion de bénéficier d'excellentes conditions de travail tout au long de ma thèse. J'adresse mes remerciements à tous les services communs de l'ICSN. Je souhaite remercier tout particulièrement Jean-François Gallard et Karim Hammad, pour leur disponibilité et toutes les connaissances transmises en RMN, Nicolas Elie,

toujours prêt à m'aider lorsque mes composés ne passaient pas en masse ou pour déterminer une structure inconnue, Pascal Retailleau pour sa patience et tous les clichés de diffraction de mes cristaux, et Marie-Françoise Bricot pour sa disponibilité et son efficacité le matin très tôt pour faire la microanalyse de mes très chers iminoiodanes capricieux et instables. Mes pensées vont également au service logistique, toujours présent dans les plus brefs délais pour intervenir en cas de problème ainsi que pour prêter main forte dans l'organisation d'événements à l'Institut (Fête de la Science, BBQ...).

Durant ma thèse, j'ai passé un nombre incalculable d'heures à la paillasse à lancer des réactions, jeter des manip qui n'ont pas marché (il ne vaut mieux pas les compter, ça fait peur...), purifier des produits, faire la vaisselle... Ce travail quotidien n'aurait pas été le même sans la présence de mes collègues de labo avec qui j'ai beaucoup discuté, toujours de bonne humeur, présents pour écouter, partager les galères de thésards, commenter les dernières nouvelles. Hé oui, une thèse c'est court et long à la fois, et n'ayons pas peur de le dire avec des hauts et des bas !

Je souhaite remercier mes deux compagnons de thèse du labo 220 de l'ICSN (alias labo des thésards) pour tous les bons moments passés ensemble.

Djodjo, DJ infatigable et toujours le premier à aller aux soirées CEI, discuter et partager le labo au quotidien avec toi a toujours été un plaisir (même si tu rechignais un peu à laver les petits tubes à hémolyse !).

Marie, partageant des galères communes de thésards, nous nous sommes soutenues mutuellement à de nombreuses reprises. Ces trois années ont également été l'occasion de partager de nombreux karaokés Disney les vendredis après-midi devant nos paillasses. À fond sur les ASAP des savons Lush, tu nous tenais toujours au courant des dernières nouveautés.

J'ai également une petite pensée pour Lucie, la petite stagiaire M2. Volontaire et passionnée de chimie, toujours de bonne humeur et prête à rendre service, j'ai vraiment apprécié ta présence au labo. Tes encouragements et ta présence m'ont été d'une aide précieuse à la fin de ma thèse. J'espère qu'on gardera contact et qu'on se retrouvera régulièrement autour d'une bonne raclette suisse !

Je remercie également tous les autres membres de l'équipe (Guillaume, Camille, Kader, Amanda, Honoré, Kévin, Sandrine, Jennifer, Julien, Benjamin).

Je souhaite adresser mes plus sincères remerciements à l'équipe 51. Géraldine, je te remercie pour ta disponibilité, tes conseils et l'aide apportée tout au long de ma thèse. La possibilité de discuter avec toi m'a permis d'en apprendre chaque jours un peu plus en chimie. Je tiens également à remercier tous les membres passés et présents de ton équipe (Mathieu, Greg, JoJo, Lucie, Thibault, Clément, Aude, Audrey...) pour leur bonne humeur quotidienne et les bons moments passés avec eux. Une mention spéciale pour Mathieu, bosseur acharné avec qui j'ai eu l'occasion d'énormément échanger y compris les week-ends.

Que dire de mon CEI (Charlotte, Mathieu, Greg, Anne-Laure, Kévin, Laura, Alex, Aubérie, François, Marie Méjean, Sophie, Marie Mazurais, David et Louis-Félix)... sans vous mes trois années et demie de thèse auraient été très différentes ! Particularité de l'Institut, le CEI permet de créer des liens entre tous les étudiants quelle que soit leur discipline (phytochimie, chimie organique, biologie, modélisation, RMN ...). L'organisation et la participation aux festivités de l'ICSN (goûter de Noël, Mardi Gras, la chasse aux œufs, BBQ et les nombreuses soirées à l'espace Potier...) et les repas CEI hebdomadaires nous ont permis de discuter de tout et de rien, oubliant temporairement nos galères de thésards. Je garderai de très bons souvenirs des moments passés en votre compagnie à fabriquer des fleurs en papier, préparer nos déguisements pour mardi gras, répéter à la dernière minute notre

choré hi-tech pour domino-day...J'ajouterai une mention spéciale pour tous ceux qui ont participé à mon film de thèse, particulièrement réussi, retraçant bien mes années de thèse et qui m'a profondément touchée.

Merci à toutes les personnes de l'Institut que j'ai croisées et avec qui j'ai eu l'occasion d'échanger au cours de ma thèse.

Je souhaite adresser mes plus sincères remerciements à Anny Jutand, pour sa gentillesse, sa disponibilité, ses précieux conseils lors de mes débuts en électrochimie à l'ENS mais aussi pour les discussions scientifiques afin d'élucider les mystères de la chimie. La redoutable efficacité de Fred le gestionnaire m'a permis de profiter pleinement de mes courts séjours à l'ENS. Je n'oublierai jamais les bons moments partagés en galère dans le RER B en provenance (ou à destination) de Gif-sur-Yvette mais aussi l'aide précieuse apportée tout au long de ma thèse (paperasse administrative, commande impossible de DMF- d' , problèmes informatiques...).

Un grand merci à Emmanuelle, ma petite stagiaire BTS que j'ai eu la chance d'encadrer en fin de troisième année de thèse. Malgré des conditions pas toujours optimales (marteau-piqueur, coupures d'électricité...), tu as su t'adapter très rapidement à ton environnement de travail. Organisée et rigoureuse, j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler avec toi. J'en profite aussi pour remercier les étudiants et permanents avec qui j'ai eu l'occasion d'échanger à l'ENS (Éric, Olivier, Cécile, Romain, Pierluca, Guillaume, Emily, Alice, Marius, Sardaine...).

Je souhaite également adresser mes chaleureux remerciements à mes « co-labos » de l'ENSTA rencontrés lors de mes multiples séjours sur le plateau.

Tout d'abord, je souhaite exprimer toute ma reconnaissance à Aurélie. Dès mon premier séjour à l'ENSTA, tu t'es occupée de moi en commençant par me former à la synthèse d'isonitriles. Adorable et de bonne humeur dès le matin, tu as toujours été à mes côtés pour m'aider durant ma thèse. Tu es même partie avec moi à plusieurs reprises vers « l'infini et au-delà » lors d'expériences de chrono(m)pérométrie ! Dans les moments de doutes et d'échecs, tu as toujours été là pour me remonter le moral et me faire positiver. Au fil du temps, des liens d'amitié se sont tissés et, aujourd'hui, tu es bien plus qu'une simple « co-labo », tu es une véritable amie sur qui je peux compter. Je garderai un souvenir inoubliable des moments qu'on a eu l'occasion de partager au labo et en dehors (binôme infallible d'isonitrile et de pixie dust, Manu et les lapins roses qui dansent, H-cube power, les soirées bowling, le trajet interminable et le pneu crevé...).

Ensuite, je souhaite également remercier Abdelbari pour sa gentillesse et les nombreuses discussions qu'on a pu avoir au labo en lien ou non avec la chimie. Je me souviendrai toute ma vie de ta phrase culte lorsque j'étais en train d'extraire l'isonitrile ayant fini dans le bain du rota : « rien ne se perd, rien ne se crée, tout se transforme ! » Je ne suis plus au labo, mais n'oublie pas, pour le CombiFlash, il faut un plan d'attaque !!!

Je n'oublie pas Elhachemia, la petite dernière à avoir rejoint le labo où je travaillais. Toujours souriante, très gentille et prête à rendre service, j'ai passé de très bons moments à tes côtés.

J'en profite pour remercier tous les étudiants du laboratoire de chimie organique de l'ENSTA avec qui j'ai eu l'occasion d'échanger (Asma, Nancy, Laetitia, Andrew, Noisette, Kacem, Aude...).

Je tiens aussi à remercier Élise, toujours là pour donner un coup de main (chercher une fuite sur le réseau de gaz, changer une bouteille d'argon (indispensable pour faire de l'électrochimie...), configurer mon PC pour avoir accès à internet...).

Un grand merci à Michael, thésard de troisième année du Génie des Procédés, qui m'a fait gagner beaucoup de temps lors de mes dernières manip en m'aidant à configurer la GC-MS.

Je remercie également toutes les personnes de l'ENSTA que j'ai croisées et avec qui j'ai pu partager des discussions lors des pauses repas et goûter (Amir, Christophe, Adeline, Alexandre...).

Par ailleurs, ces trois années et demie ont été pour moi l'occasion d'enseigner et d'en apprendre toujours un peu plus en chimie. Ceci a notamment été possible grâce à l'Université Paris Sud qui m'a accordé une mission d'enseignement en parallèle de ma thèse. Je tiens à remercier les profs de Sciences-Physiques du lycée Lakanal (Yves, Sylvie, David, Catherine, Anne, Florence...) avec qui j'ai eu l'occasion d'encadrer les Olympiades Nationales de Chimie mais aussi d'échanger à de nombreuses reprises. Ce fut un réel plaisir de collaborer avec vous et d'accueillir vos élèves dans le cadre des TIPE.

Vient maintenant le tour de mes amis rencontrés dans diverses circonstances mais toujours présents, de la simple soirée aux discussions scientifiques les plus sérieuses.

Je souhaite remercier mes amis cachanais, noyau constitué en prépa agreg. L'entraide permanente dont nous avons fait preuve pendant cette année de dur labeur nous a permis d'établir des liens solides. Je suis heureuse de constater que notre amitié perdure et que le groupe s'est agrandi au fil du temps. Je cite, pêle-mêle, Mathou, Benj, Jennifer, Hélène, Tristan, Binôme, Cécile, Charlène, Yagoda, Kevin, Agnès, Sébastien, Vanes, Villier, Guillaume. Enseignement ou recherche, peu importe la direction choisie, cela ne nous empêche pas de se retrouver régulièrement autour d'un verre, lors d'une soirée, d'une sortie en Gaule romaine ou de séjours touristiques pour discuter de tout et de rien ! Toujours prêts à m'accueillir lors de mes passages furtifs à la capitale, à me faire découvrir la Bretagne ou à partager une journée de ski dans le Jura, vous m'avez permis de m'évader en quittant temporairement le monde de la chimie. Spécialisés dans différents domaines de la chimie (physico-chimie, chimie théorique, matériaux, chimie organique...), vous m'avez également aidée à mener à bien mes projets de recherche en me donnant vos points de vue respectifs. Je souhaite également vous remercier pour votre écoute et soutien dans les moments les plus durs.

Ce n'est pas sans émotion que j'écris ce paragraphe concernant mon cercle élargi de copains d'École. Toujours là pour m'aider, me soutenir, me conseiller, me faire répéter, discuter de chimie et partager de super moments ensemble.

Sim et Cath, alias « les psy' Suisses », un grand merci du fond du cœur pour tout. Je n'ai que des bons souvenirs en mémoire (aprem-jeux à Palaiseau, randos, séjours en Suisse...). Sim, fidèle compagnon de rando, tiens-toi prêt, je peux débarquer à tout moment pour tenter l'aventure sur la voie révolutionnaire...hé « playmobil en avant les histoires » ! Quant à toi, Gamelle, « Prends sur toi et chausse des skis ! », dixit Galette. En tout cas, c'est super sympa d'avoir pris un appart en Suisse en pensant à ma chambre !

Didine, expat' américaine pendant près de deux ans et maintenant irlandaise d'adoption, je t'apprécie énormément. Toujours partante pour une rando, une soirée, un parcours accrobranche, un week-end ski et pleins de choses encore, c'est toujours un bonheur de partir avec toi. Maintenant que tu es de retour en Europe, on va pouvoir se retrouver plus régulièrement. D'ailleurs, toi aussi prépare-toi pour l'exploration de ta nouvelle île, mon arrivée est imminente...Go, go, go !!!!

Digi (ou kangourou australien), tu es parti t'isoler en post-doc à des milliers de kilomètres. Devenu un véritable chef pâtissier à la fin de ta thèse, tu nous as légué tes secrets pour réussir macarons et cannelés avant de t'exiler en Australie. Je me suis exercée durant ma thèse et je pense que je suis enfin prête pour relever le défi...quand reviens-tu ?

J'espère qu'un jour tu vas te décider à revenir en Europe car c'est quand même pas très pratique pour skier avec toi ! Pas toujours facile non plus d'avoir de tes nouvelles... mais heureusement, il y a internet pour garder contact ! Niko et Mathilde, toujours là pour partager un BBQ en vallée de Chevreuse ou un repas à la crêperie des Bannières. J'ai eu l'occasion de faire de belles balades avec vous en région giffoise. J'ai également passé d'agréables soirées jeux en votre compagnie. Grâce à vous, j'ai pu rentrer en toute quiétude dans mes montagnes pyrénéennes; je savais que mon jardin était entre de bonnes mains !

Une petite pensée pour Lucette, la maman de Didine, qui nous permet, chaque année, de nous retrouver à Samoens pour d'inoubliables séjours ski. Ces moments de détente à la montagne entre amis ont été primordiaux durant ma thèse : en effet, après les grosses échéances telles que mi-thèse, séminaire biblio ou soutenance de thèse, à chaque fois, c'était l'occasion de m'évader et prendre un grand bol d'air avant de retrouver ma paillasse. Chaque année, notre petite tribu de marmottes et marmottons s'agrandit, ce qui ne fait que me réjouir un peu plus chaque jour. Merci Didine pour cette fabuleuse initiative, car il ne faut pas l'oublier, c'est toi qui a lancé l'idée du séjour ski à Samoens.

Enfin, mes derniers remerciements, et non des moindres, seront pour mes parents qui m'ont permis de faire des études tout en profitant pleinement de la vie en parallèle. Je vous remercie notamment pour m'avoir fait découvrir très tôt les plaisirs de la montagne, des randos estivales à l'affût du moindre animal sauvage aux sensations hivernales fortes lors des descentes à skis ou en snow sur des pentes enneigées.

Papa, bricoleur infatigable aux doigts en or, tu fabriques tout ce dont j'ai besoin et qui n'existe pas ! Toujours prêt à traverser la France pour m'aider à déménager et aménager mes apparts successifs et pour m'apporter ce qu'il me manque dans le grand nord, je te remercie pour tout ce que tu as fait pour moi.

Maman, depuis mon plus jeune âge, tu t'es toujours occupée de moi en sacrifiant un nombre incalculable de soirées pour me faire faire mes devoirs et m'accompagner aux multiples activités que je pratiquais (judo, musique, natation, tennis...). Une fois encore, tu as largement contribué à ma réussite en relisant patiemment les 400 pages de mon manuscrit de thèse sans en comprendre un traître mot. Mais comme tu me l'as souvent dit, ce n'est pas grave, les dessins sont jolis !

Je terminerai par un grand MERCI pour m'avoir aidé à faire abstraction de tout ce j'ai vécu durant les semaines précédant ma soutenance ainsi que pour la préparation et l'organisation de mon pot de thèse.

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	3
RÉSUMÉ.....	13
ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES.....	15
INTRODUCTION GÉNÉRALE	19
PARTIE I : AZIRIDINES : RÉACTIVITÉ ET APPLICATION EN SYNTHÈSE TOTALE	23
CHAPITRE 1 : SYNTHÈSE D'AZASPIROALCANES À PARTIR D'AZIRIDINES	25
I. LES AZIRIDINES : GÉNÉRALITÉS	27
1. Synthèses des aziridines.....	27
2. Réactivité des aziridines.....	38
II. CYCLOADDITIONS [3+2] À PARTIR D'AZIRIDINES	46
1. Présentation du projet.....	46
2. Premiers essais à partir des <i>N</i> -(tosyl) et <i>N</i> -(Tces) aziridines.....	47
3. Optimisation des conditions pour les <i>N</i> -(Tces) aziridines.....	48
4. Étude du champ d'application.....	50
5. Déprotection des <i>N</i> -(Tces) azaspiroalcanes	56
6. Vers une version diastéréosélective	56
III. ÉTUDE MÉCANISTIQUE PAR CALCULS DFT	59
1. Objectifs de l'étude et choix de la méthode de calcul.....	59
2. Ouverture de la <i>N</i> -(tosyl)phénylaziridine.....	61
3. Cycloaddition [3+2] en présence d'une oléfine	64
IV. CONCLUSION.....	66
CHAPITRE 2 : SYNTHÈSE TOTALE DE LA PACTAMYCINE ET D'ANALOGUES.....	69
I. STRUCTURE ET PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES	71
1. Découverte de la pactamycine et de ses dérivés.....	71
2. Propriétés biologiques et mécanisme d'action	73
3. Biosynthèse de la pactamycine	75

II.	SYNTHÈSES DE LA PACTAMYCINE PUBLIÉES	77
1.	Synthèses partielles	77
2.	Synthèses totales	82
III.	ANALOGUES DE LA PACTAMYCINE : SYNTHÈSE ET ACTIVITÉ BIOLOGIQUE.....	86
1.	Biosynthèse d'analogues.....	86
2.	Analogues non naturels obtenus par mutations génétiques	87
3.	Dérivés bioactifs synthétisés par voie chimique	89
IV.	NOUVELLE VOIE D'ACCÈS À LA PACTAMYCINE ET À DES ANALOGUES	90
1.	Objectifs et analyse rétrosynthétique	90
2.	Synthèse du sulfamate monoacylé	91
3.	Aziridination et ouverture sélective	95
V.	CONCLUSION.....	100
PARTIE II : RÉACTIONS MULTICOMPOSANTS, ISONITRILES ET 1,4-BENZOXAZIN-3-ONES		101
CHAPITRE 3 : ÉTUDE ET EXTENSION DU CHAMP D'APPLICATION DU COUPLAGE DE PASSERINI-SMILES		103
I.	PRÉSENTATION GÉNÉRALE.....	105
1.	Historique.....	105
2.	Réaction de Ugi.....	106
3.	Réaction de Passerini	107
4.	Réarrangement de Smiles.....	109
5.	Couplages de Ugi- et Passerini-Smiles	110
II.	MISE AU POINT DES CONDITIONS RÉACTIONNELLES.....	113
1.	Premiers essais et reproductibilité.....	113
2.	Influence du solvant	113
3.	Ajout d'un additif.....	115
4.	Proportions relatives de réactifs et étude cinétique	116
5.	Conditions opératoires optimisées	117
6.	Vers une version énantiosélective	118
III.	CHAMP D'APPLICATION ET LIMITES DE LA RÉACTION	118
1.	Réactivité du 2-nitrophénol et dérivés	118

2.	Couplage de phénols hétérocycliques	121
3.	Réactivité du 4-nitrophénol et dérivés <i>ortho</i> -halogénés.....	121
4.	Couplages de benzomercaptans	124
IV.	CONCLUSION.....	125
CHAPITRE 4 : DÉVELOPPEMENT DE NOUVELLES VOIES D'ACCÈS AUX 1,4-BENZOXAZIN-3-ONES		127
I.	LES BENZOXAZINONES : GÉNÉRALITÉS.....	129
1.	Introduction.....	129
2.	Des composés d'intérêt biologique	130
3.	Stratégies de synthèse	134
II.	CASCADE PASSERINI-SMILES – RÉDUCTION – CYCLISATION	140
1.	Présentation de la cascade	140
2.	Mise au point des conditions opératoires	141
3.	Champ d'application.....	142
4.	Cyclisation pallado-catalysée.....	144
III.	CASCADE PASSERINI – DOUBLE SMILES – S _N AR.....	144
1.	Présentation de la stratégie envisagée	144
2.	Premiers essais	145
3.	Mise au point de la réaction de cyclisation	145
4.	Mécanisme de la cyclisation	147
5.	Champ d'application et limites de la cyclisation	150
6.	Développement d'une version monotope.....	153
IV.	CONCLUSION.....	155
PARTIE III : ÉTUDE MÉCANISTIQUE ET DÉVELOPPEMENT MÉTHODOLOGIQUE DE RÉACTIONS PALLADO-CATALYSÉES 157		
CHAPITRE 5 : ÉTUDE D'UNE RÉACTION D'AMIDIFICATION CATALYSÉE PAR DU PALLADIUM		159
I.	CONTEXTE DE L'ÉTUDE	161
II.	ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DU MÉCANISME DE LA RÉACTION.....	164
1.	Étude de l'étape d'insertion de l'isonitrile	165
2.	Étape d'échange halogène-hydroxyde	168

3. Étape d'élimination réductrice	169
4. Nature du palladium (0)	171
5. Étape d'addition oxydante	173
6. Formation <i>in situ</i> du palladium (0).....	177
III. ÉTUDE THÉORIQUE PAR CALCULS DFT	178
1. Approche adoptée	178
2. Résultats.....	179
IV. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	180
CHAPITRE 6 : OUVERTURE PALLADO-CATALYSÉE DE THIOCYCLOPROPANES.....	183
I. CONTEXTE DE L'ÉTUDE	185
II. ÉTUDE DE LA RÉACTION D'OUVERTURE	188
III. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	191
CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES.....	193
PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	201
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	387

Résumé

Le développement de nouvelles méthodologies de synthèse toujours plus efficaces, sélectives et éco-compatibles apparaît comme un défi permanent tant l'intérêt suscité pour les composés hétérocycliques est important. Ce projet de thèse s'articule autour de plusieurs axes dans ce domaine.

Tout d'abord, nous avons exploité la réactivité des *N*-(sulfonyl) et *N*-(sulfamoyl)aziridines en tant que précurseurs de dipôles 1,3 en vue de préparer divers 1-azaspiro[4.*n*]alcanes. L'étude mécanistique de cette réaction de cycloaddition [3+2] réalisée par calculs DFT permet de montrer que l'étape cinétiquement déterminante de la réaction est la formation du dipôle 1,3; la force motrice étant la fermeture du cycle à cinq chaînons.

Nous nous sommes également attachés à valoriser le savoir-faire du laboratoire dans le domaine des transferts catalytiques de nitrènes (aziridination et amination C-H) dans le cadre du projet de synthèse totale de la pactamycine, aminocyclopentitol hautement fonctionnalisé.

Par ailleurs, la mise au point d'une cascade Passerini-Smiles – réduction – cyclisation et d'une séquence monotope Passerini – Double Smiles – S_NAr permet un accès rapide et efficace à des motifs hétérocycliques de type 1,4-benzoxazin-3-ones. Conduisant à des familles régioisomères de produits, ces deux voies de synthèse se sont avérées complémentaires.

Parallèlement, une nouvelle méthodologie basée sur l'ouverture pallado-catalysée de thiocyclopropanes a permis d'obtenir de nouveaux hétérocycles de type thiochromènes. Compte tenu des nombreuses fonctionnalisations envisageables, ces composés semblent très prometteurs dans le domaine de la chimie hétérocyclique.

Enfin, des études électrochimiques et RMN couplées à des calculs DFT ont été entreprises afin d'élucider le mécanisme mis en jeu lors des couplages pallado-catalysés entre un halogénure d'aryle, un isonitrile et un nucléophile.

Mots clés : nitrène, aziridine, azétidine, cycloaddition, azaspiroalcane, pactamycine, synthèse totale, réaction multicomposant, Passerini-Smiles, réarrangement de Smiles, benzoxazinone, cuivre, rhodium, palladium, isonitrile, voltamétrie cyclique, chronoampérométrie, couplage organométallique, mécanisme, calculs DFT, thiochromène, thiocyclopropane

Abstract

The development of new and more efficient synthetic methodologies, selective and eco-friendly seems to be an ongoing challenge as the interest in the heterocyclic compounds is important. All the studies performed during the last three years are divided in several axes in this field.

First, the reactivity of *N*-(sulfonyl) and *N*-(sulfamoyl) aziridines as precursors of 1,3-zwitterionic species was explored in order to obtain various 1-azaspiro[4.*n*]alkanes. The mechanism of the reaction has been studied by DFT calculations. The initial formation of the zwitterionic 1,3-dipole has been found to be the rate-determining step whereas the five-membered ring closure appeared to be the driving force.

We tried to apply our expertise in the field of catalytic nitrene transfers (aziridination and C-H amination) to the total synthesis of pactamycin, highly functionalized aminocyclopentitol compound.

Furthermore, the developments of a Passerini-Smiles – reduction – cyclization cascade and of a one-pot Passerini – Double Smiles – S_NAr sequence provide straightforward and efficient accesses to 1,4-benzoxazin-3-ones. These paths are complementary as they lead to regioisomers.

Meanwhile, a new methodology based on Pd-catalyzed thiocyclopropanes ring opening gave thiochromenes. Due to their high synthetic potential, these compounds appear to be very promising scaffolds in heterocyclic chemistry. Finally, electrochemical and NMR studies coupled with DFT calculations have been done in order to elucidate the mechanism involved in the Pd-catalyzed couplings between an aryl halide, an isocyanide and a nucleophile.

Key words : nitrene, aziridine, azetidine, cycloaddition, azaspiroalkane, pactamycin, total synthesis, multicomponent reaction, Passerini-Smiles, Smiles rearrangement, benzoxazinone, copper, rhodium, palladium, isocyanide, cyclic voltammetry, chronoamperometry, organometallic coupling, mechanism, DFT calculations, thiochromene, thiocyclopropane

Abréviations et Acronymes

Groupes fonctionnels

Ac	Acétyle
acac	Acétyl acétonate
Ar	Aryle
Bn	Benzyle
Boc	<i>Tert</i> -butyloxycarbonyle
Bu	Butyle
Bz	Benzoyle
Cbz	Benzyloxycarbonyle
Cy	Cyclohexyle
dba	Dibenzylidèneacétone
DBM	Dibenzoylméthane
esp	acide $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraméthyl-1,3-benzènedipropionique
Et	Ethyle
fur	Furyle
<i>i</i> -Bu	Isobutyle
<i>i</i> -Pr	Isopropyle
Me	Méthyle
Mes (ou Ms)	Mésyle
MSA	Méthylsalicylate
Naphth	Naphthyle
nta	<i>N</i> -(1,8-naphtoyl)-alanine
Ns	Nosyle
Oct	Octanoate
<i>Oi</i> -Pr	Isopropoxyde
Ph	Phényle
Piv	Pivalate
PMP	<i>Para</i> -méthoxyphenyle
<i>p</i> -tol	<i>Para</i> -tolyle
Pr	Propyle
TBDPS	<i>Tert</i> -butyldiphénylsilyle
TBS	<i>Tert</i> -butyldiméthylsilyle
<i>t</i> -Bu	<i>Tert</i> -butyle
Tces	2,2,2-Trichloroéthoxysulfonyle
TEOC	(Triméthylsilyl)éthoxycarboxyloxy
TES	Triéthylsilyle

Tf	Trifluorométhanesulfonyle
tfacam	Trifluoroacétamdate
TMS	Triméthylsilyle
TPP	Tétraphénylporphyrine
tpy	Terpyridine
Troc	Trichloroéthyl carbamate
Ts	Tosyle
UDP	Uridine diphosphate

Composés chimiques

APTS	Acide paratoluènesulfonique
BEMP	2- <i>tert</i> -butylimino-2-diéthylamino-1,3-diméthylperhydro-1,3,2-diazaphosphorine
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
CSA	Acide camphorsulfonique
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DEAD	Azodicarboxylate de diéthyle
DIBAL	Hydruure de diisobutylaluminium
DIC	1,3-diisopropylcarbodiimide
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
DMAP	4-(<i>N,N</i> -diméthylamino)pyridine
DMP	Phtalate de diméthyle
DMS	Diméthylsulfure
dppf	1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocene
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
HOBt	1-Hydroxybenzotriazole
LDA	Diisopropylamidure de lithium
LiHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
<i>m</i> -CPBA	Acide <i>méta</i> -chloroperbenzoïque
<i>p</i> -CIPIFA	4-chloro-[Bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzene
Phen	Phénanthroline
PIFA	[Bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzene
PTAB	Tribromure de phényltriméthylammonium
Py	Pyridine
TASF	<i>Tris</i> (diméthylamino)sulfonium difluorotriméthylsilicate
TBAI	Iodure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBAF	Fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium

TEA	Triéthylamine
TFA	Acide trifluoroacétique
TFAA	Anhydride trifluoroacétique
TPAP	Perruthénate de tétrapropylammonium
XantPhos	4,5- <i>Bis</i> (diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène
XPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényle

Solvants

DCE	1,2-dichloroéthane
DMA	<i>N,N</i> -diméthylacétamide
DME	1,2-diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
MeCN	Acétonitrile
MTBE	Méthyl <i>tert</i> -butyl éther
NMO	<i>N</i> -oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
NMP	<i>N</i> -méthyl-2-pyrrolidone
THF	Tétrahydrofurane

Autres

aq.	Aqueux
<i>c</i>	Concentration
cat.	Catalytique
CMD	Déprotonation-métallation concertées
conv.	Conversion
équiv	Équivalent
EWG (ou GEA)	Groupe électro-attracteur
GP	Groupe protecteur
HOMO	Orbitale moléculaire la plus haute occupée
<i>hν</i>	Lumière
IC ₅₀	Concentration inhibitrice médiane
IC ₉₀	Concentration inhibitrice de 90 %
litt.	Littérature
LUMO	Orbitale moléculaire la plus basse vacante
MS	Tamis moléculaire
MW	Micro-ondes
Nu	Nucléophile
<i>P</i>	Pression
pH	Potentiel hydrogène

pK_a	Constante d'acidité
r.d.	Rapport diastéréoisomérique
r.e.	Rapport énantiomérique
t	Temps de réaction
T	Température
T_{eb}	Température d'ébullition
TA	Température ambiante

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les hétérocycles constituent une classe importante de composés en chimie organique. Les motifs hétérocycliques sont présents dans de nombreux produits naturels mais aussi dans le squelette de molécules à activité biologique. Leur structure à la fois très variable et modulable (nature et nombre d'hétéroéléments, taille et degré d'insaturation du cycle...) en fait des molécules de choix dans le domaine de la recherche pharmaceutique, l'agroalimentaire et l'agrochimie. Compte tenu de l'intérêt suscité pour ces dérivés, le développement de nouvelles méthodologies de synthèse toujours plus efficaces, sélectives et éco-compatibles apparaît comme un défi permanent pour de nombreuses équipes de recherche.

Par ailleurs, la catalyse homogène a connu un réel essor au cours du XX^{ème} siècle avec le développement de procédés mettant en jeu des complexes de métaux de transition (palladium, rhodium, iridium, ruthénium...). Les progrès considérables accomplis dans ce domaine ont permis de mettre au point de nouvelles méthodologies de synthèse, révolutionnant ainsi les stratégies mises en place jusqu'alors. Différentes méthodes permettant de former des liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome catalysées par des métaux de transition tout en limitant la quantité de déchets produits (économie d'atomes) et la consommation d'énergie ont été rapportées ces dernières années. Aussi, il n'est pas surprenant de voir que la catalyse par les métaux de transition est particulièrement utilisée en chimie hétérocyclique et possède de nombreuses applications en synthèse totale.

Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes attachés à développer de nouvelles méthodologies de synthèse permettant un accès rapide et efficace à des plateformes hétérocycliques variées tout en s'efforçant d'étudier les mécanismes associés.

Présentés chronologiquement, ces travaux sont regroupés en trois parties. La première partie a été réalisée sous la direction du Dr Philippe Dauban; les deux autres parties concernent les études réalisées sous la direction du Dr Laurence Grimaud. Le travail relatif à la partie II ayant trait à la synthèse d'hétérocycles de type 1,4-benzoxazin-3-ones *via* des cascades impliquant des réactions multicomposants à base d'isonitriles a été réalisé en collaboration avec le Professeur Laurent El Kaïm (ENSTA).

Tout d'abord, nous présenterons les résultats expérimentaux et théoriques obtenus concernant la réaction de cycloaddition [3+2] à partir d'aziridines catalysée par un acide de Lewis en vue de former des composés azaspirocycliques originaux. Puis, nous développerons le travail réalisé dans le cadre de la synthèse totale de la pactamycine et de ses analogues; ce projet ayant pour but de valoriser l'expérience acquise au sein du laboratoire dans le domaine des transferts catalytiques de nitrènes (aziridination et amination C-H).

La deuxième partie de ce manuscrit est consacrée au couplage de Passerini-Smiles et à la valorisation des adduits en synthèse hétérocyclique. Nous détaillerons les deux cascades (Passerini-Smiles/Réduction/Cyclisation et Passerini-Double-Smiles-S_NAr) permettant d'accéder à de vastes bibliothèques de 1,4-benzoxazin-3-ones. Ce travail a nécessité la mise au point préalable des conditions opératoires du couplage de Passerini-Smiles. L'étude approfondie de cette réaction à trois composants sera également exposée.

La dernière partie de ce manuscrit concerne l'étude et le développement de réactions pallado-catalysées. Dans un premier temps, nous présenterons l'étude mécanistique de la réaction de transamidification avec insertion d'isonitrile à partir d'un halogénure d'aryle. Dans un second temps, nous développerons des résultats très prometteurs concernant l'obtention de nouvelles plateformes hétérocycliques soufrées de type thiochromènes par ouverture de thiocyclopropanes.

PARTIE I :

AZIRIDINES : RÉACTIVITÉ ET APPLICATION EN SYNTHÈSE TOTALE

CHAPITRE 1 :

Synthèse d'azaspiroalcanes à partir d'aziridines

Publication

Martinand-Lurin, E.; Gruber, R.; Retailleau, P.; Fleurat-Lessard, P.; Dauban, P. *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 1414–1426.

I. Les aziridines : Généralités

Analogues azotés des époxydes, les aziridines sont les plus petits azahétérocycles saturés. Ce type de motif est présent dans de nombreux produits naturels et composés biologiquement actifs; quelques exemples sont représentés sur la **Figure 1** ci-dessous.¹

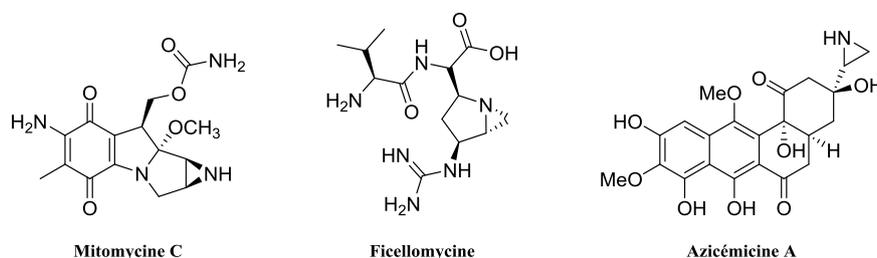


Figure 1 : Quelques exemples de produits naturels présentant un motif aziridine

La première synthèse d'aziridine a été réalisée en 1888 par Gabriel à partir de la 2-bromo-éthylamine (**Schéma 1**).²

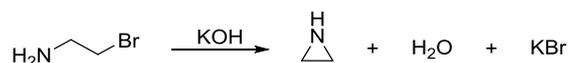


Schéma 1 : Synthèse de Gabriel

Compte tenu de la faible diversité des méthodes de préparation des aziridines (en comparaison avec les époxydes), le potentiel synthétique de celles-ci a été sous-exploité pendant de nombreuses années. Les aziridines sont des intermédiaires de synthèse très réactifs permettant l'accès rapide à un large panel de dérivés. Depuis les années 1990, les aziridines ont fait l'objet de nombreuses études méthodologiques aboutissant au développement de nouvelles voies de synthèses efficaces; des versions énantiosélectives ont également été mises au point. Avant d'aborder la réactivité des aziridines, nous allons commencer par une brève présentation des méthodes de préparation faisant intervenir des nitrènes.

1. Synthèses des aziridines

Les réactions conduisant à la formation d'aziridines peuvent être regroupées en deux catégories : les réactions de cyclisation (à partir de 1,2-aminoalcools, de 1,2-diols ou d'époxydes) et réactions d'addition (sur des alcènes ou des imines), **Figure 2**.

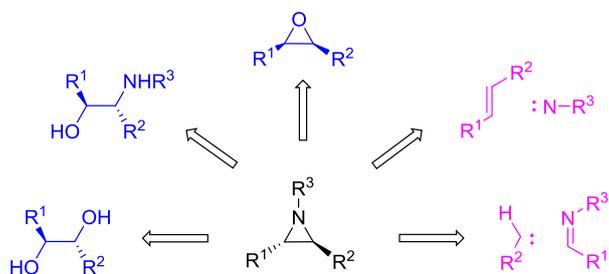


Figure 2 : Formation d'aziridines

¹ Sweeney, J. B. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 247-258; Watson, I. D. G.; Yu, L.; Yudin, A. K. *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 194-206.

² Gabriel, S. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, 21, 1049-1057.

Depuis une vingtaine d'années, les réactions d'addition sur des oléfines ont connu un grand essor. La gamme d'oléfin disponibles étant très vaste, elles permettent d'accéder à des aziridines diversement substituées, suscitant ainsi l'intérêt de nombreux chimistes. Le développement de méthodologies basées sur le transfert de nitrènes *via* des complexes de métaux de transition a permis de mettre au point des méthodes de synthèses d'aziridines particulièrement efficaces. Nous nous limiterons à la présentation de quelques méthodes d'addition de nitrènes sur des oléfines (liste non exhaustive) que nous avons classées selon la nature des précurseurs de nitrènes.³

1. a. Azotures et hydrazines

Les premières conditions réactionnelles développées dans le cadre d'additions de nitrènes sur des oléfines étaient assez dures. L'espèce active est générée *in situ* par voie thermique ou photochimique à partir d'un azoture ou d'une hydrazine. L'inconvénient majeur de cette méthode provient des conditions réactionnelles drastiques, limitant fortement la tolérance des groupes fonctionnels présents sur l'oléfine.

L'ajout d'un métal de transition a permis de réaliser ces réactions dans des conditions plus douces. En 1967, Kwart et Khan ont été les premiers à décrire l'insertion d'un nitrène dans une oléfine à partir d'un azoture en présence de cuivre métallique (**Schéma 2**).⁴

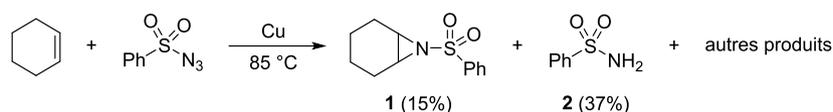


Schéma 2 : Travaux de Kwart et Khan

La réaction a conduit à l'obtention de nombreux produits : le produit majoritaire formé est le sulfonamide **2** (37%); l'aziridine **1** a été isolée avec un rendement de 15%.

Parallèlement, Atkinson et Rees ont montré qu'il était possible de former une aziridine à partir d'une oléfine et d'une hydrazine en présence de tétraacétate de plomb par génération *in situ* d'un nitrène (**Schéma 3**).⁵

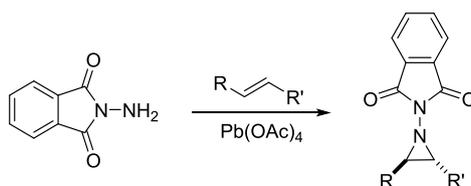


Schéma 3 : Synthèse d'une aziridine à partir d'une hydrazine

En 1983, Groves et Takanashi ont démontré qu'un complexe de porphyrine-nitrido-manganèse activé par une quantité stœchiométrique d'anhydride trifluoroacétique pouvait également catalyser la synthèse d'aziridine (**Schéma 4**).⁶ Cette méthode permet d'obtenir le composé **3** dérivant du cyclooctène avec un rendement de 82% mais elle nécessite l'utilisation d'un large excès d'oléfine (11 équiv).

³ Revues concernant la préparation d'aziridines : Halfen, J. A. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 657-669; Singh, G. S.; D'Hooghe, M.; De Kimpe, N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2080-2135; Sweeney, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 4911-4919; Pellissier, H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1509-1555; Karila, D.; Dodd, R. H. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 1507-1538.

⁴ Kwart, H.; Khan, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1951-1953.

⁵ Atkinson, R. S.; Rees, C. W. *Journal of the Chemical Society C: Organic* **1969**, 772-778.

⁶ Groves, J. T.; Takanashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2073-2074.

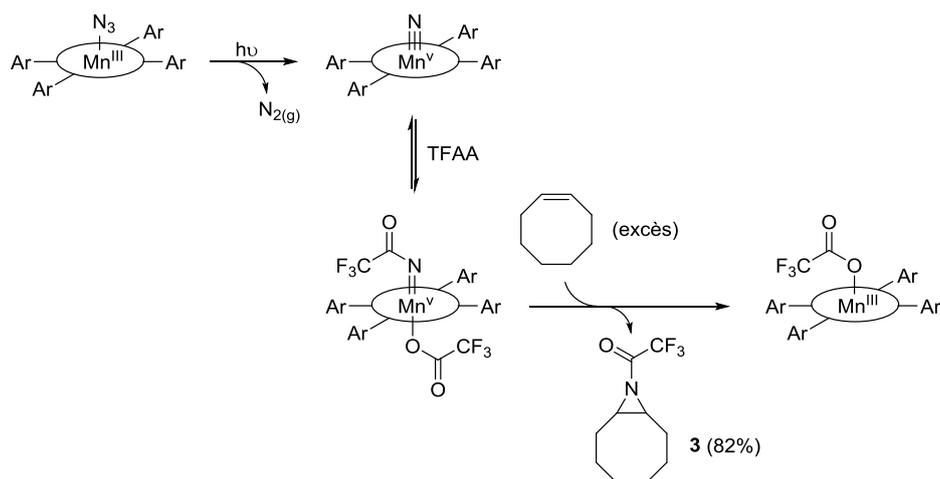


Schéma 4 : Aziridination du cyclooctène en présence d'un complexe porphyrine-nitrido-manganèse

Récemment, de nouveaux travaux concernant la synthèse d'aziridines à partir d'azotures ont été publiés. En 2004, le groupe de Katsuki a développé une méthode de préparation à partir d'oléfines monosubstituées et de *N*-(arylsulfonyl)azotures, mettant en jeu des complexes de ruthénium chiraux (**Schéma 5**).⁷ Ces conditions réactionnelles permettent d'obtenir des aziridines monosubstituées énantiométriques (r.e. > 93/7) avec des rendements allant de 20 à 100%.

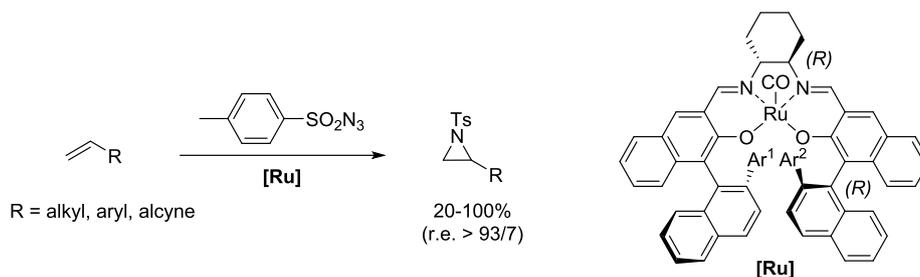
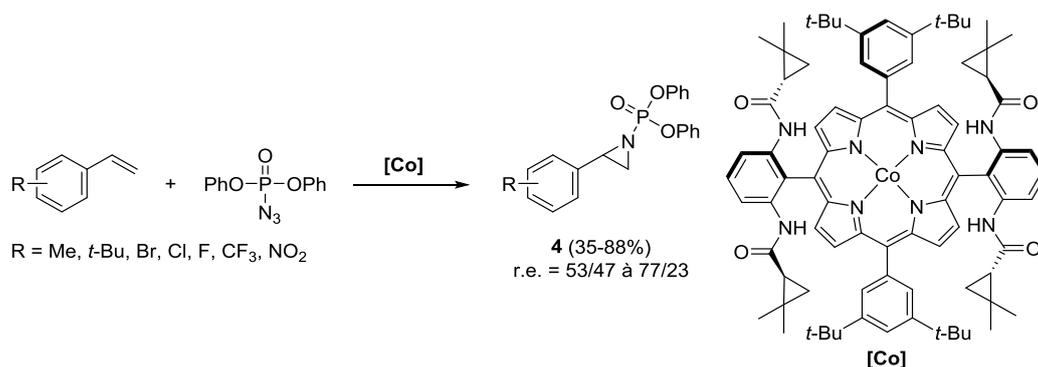


Schéma 5 : Travaux de Katsuki *et al.*

En 2008, le groupe de Zhang a publié une méthode permettant d'obtenir des aziridines *N*-phosphorylées **4** à partir d'oléfines dérivées du styrène en présence d'une porphyrine de cobalt (**Schéma 6**).⁸ Dans ce cas, le précurseur de nitrène est le *N*-(diphénylphosphoryl)azoture, substrat commercial. L'avantage majeur de cette réaction est l'obtention d'aziridines faciles à déprotéger, contrairement aux aziridines *N*-sulfonyles. La réaction a été décrite pour une douzaine d'exemples, les rendements allant de 35 à 88%. Globalement, les énantiosélectivités sont relativement modestes (r.e. allant de 53/47 à 77/23).

⁷ Omura, K.; Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Chem. Commun.* **2004**, 2060-2061.

⁸ Jones, J. E.; Ruppel, J. V.; Gao, G.-Y.; Moore, T. M.; Zhang, X. P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7260-7265.


 Schéma 6 : Synthèse d'aziridines *N*-phosphorylées

Bien que l'addition d'azotures ou d'hydrazines sur des oléfines en présence d'un métal de transition permette d'obtenir des aziridines avec des rendements corrects, des voies alternatives mettant en jeu d'autres sources de nitrènes ont également été développées.

1. b. Haloamines

Les haloamines sont des sources potentielles d'azote qui réagissent de manière particulière lors de réactions d'addition. Cela est dû à leur structure : l'atome d'azote de ces composés est substitué par un atome d'halogène et porte également une charge négative. Les deux dérivés les plus utilisés de cette famille sont la chloramine-T **5** et la bromamine-T **6**, précurseurs commerciaux (**Figure 3**). Bien que potentiellement explosifs, ces composés ne génèrent que des sous-produits faciles à éliminer par lavages aqueux et non toxiques.


 Figure 3 : Structure de la chloramine-T **5** et de la bromamine-T **6**

À la fin des années 1990, Sharpless *et al.* ont utilisé la chloramine-T dans le cadre de leur étude concernant l'aziridination d'alcènes.⁹ En présence d'une source d'ions Br⁺ (ex : tribromure de phényltriméthylammonium, PTAB), l'oléfine réagit pour former le bromonium **7**. Celui-ci est ensuite ouvert par la chloramine-T, générant le β -bromo-*N*-chloro-*N*-toluène sulfonamide **8**. L'attaque nucléophile par un ion bromure (ou une autre molécule de chloramine-T) conduit à la formation de l'intermédiaire anionique **9** et d'une espèce du type Br-Cl, source potentielle d'ion Br⁺. La substitution nucléophile intramoléculaire engendrant le départ du bromure permet finalement de libérer l'aziridine **10** (**Figure 4**).

⁹ Jeong, J. U.; Tao, B.; Sagasser, I.; Henniges, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6844-6845.

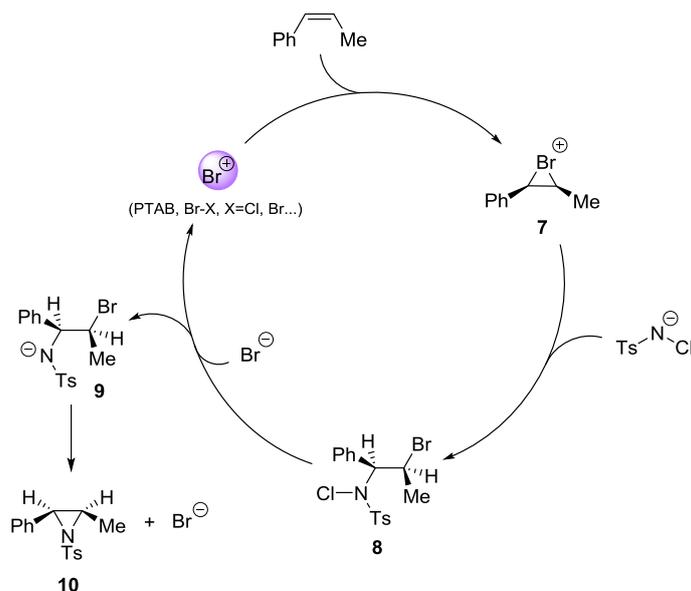


Figure 4 : Aziridination du *cis*-stilbène en présence de chloramine-T

Cette réaction a été mise en œuvre à partir de nombreuses oléfines diversement substituées et d'alcools allyliques non protégés; des rendements très satisfaisants de 51 à 97% ont été obtenus.

Parallèlement, le groupe de Komatsu a mis au point un système catalytique à base de chlorure de cuivre (I) utilisant la chloramine-T comme source de nitrène (**Schéma 7**).¹⁰ Les *N*-tosyl aziridines sont obtenues avec des rendements allant de 18 à 75%.

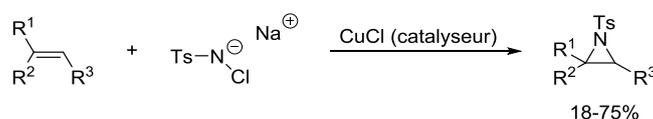


Schéma 7 : Travaux de Komatsu *et al.*

En 2005, l'équipe de Zhang a décrit la synthèse de *N*-sulfonyl aziridines mono- et disubstituées, catalysée par des porphyrines de cobalt et utilisant la bromamine-T comme source de nitrène (**Schéma 8**).¹¹ L'avantage de ce système catalytique est de ne générer que du bromure de sodium comme sous-produit tout en étant compatible avec de nombreuses oléfines.

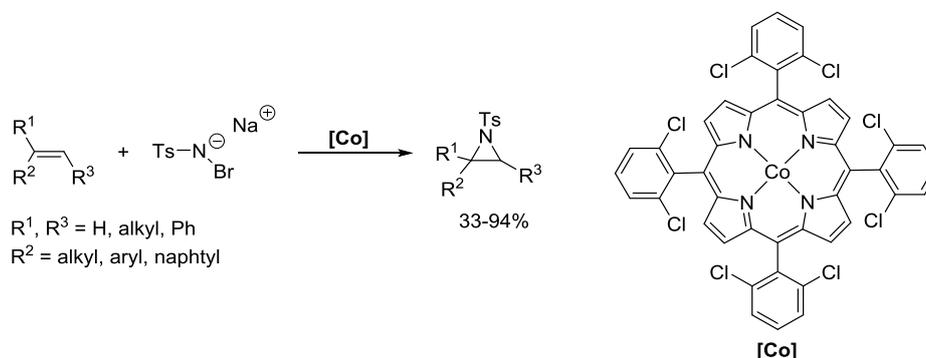


Schéma 8 : Aziridination catalysée par une porphyrine de cobalt

¹⁰ Ando, T.; Minakata, S.; Ryu, I.; Komatsu, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 309-312.

¹¹ Gao, G.-Y.; Harden, J. D.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3191-3193.

D'autre part, différents groupes se sont attachés à développer des réactions d'aziridination d'oléfines catalysées par des métaux de transition en présence d'iminoiodanes.

1. c. Iminoiodanes

En tant que précurseurs de nitrène, les iminoiodanes ont fait l'objet de nombreuses études dans le cadre des réactions d'aziridination.¹² Dans ces espèces, l'atome d'iode central est entouré généralement de trois ligands et possède dix électrons de valence, nombre supérieur à celui autorisé par la règle de l'octet. Ce sont des réactifs de l'iode hypervalent. Sur la **Figure 5** ci-dessous sont représentés quelques réactifs de l'iode trivalent.

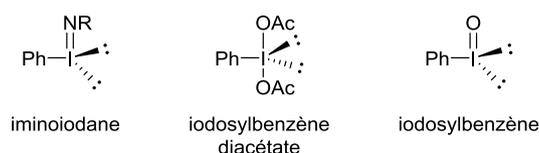


Figure 5 : Quelques réactifs de l'iode hypervalent

Formellement, les iminoiodanes sont des ylures d'iodonium, analogues de l'iodosylbenzène. Abramovitch *et al.*¹³ ont été les premiers à proposer un protocole permettant de synthétiser un iminoiodane, le (méthanesulfonyl)iminophényliodane **11** à partir de méthanesulfonamide et d'iodosylbenzène diacétate dans un mélange Et₂O/pyridine (**Schéma 9**).

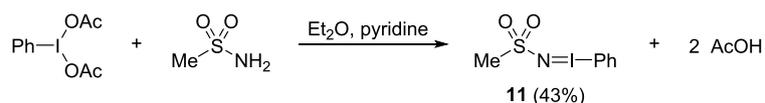


Schéma 9 : Synthèse du (méthanesulfonyl)iminophényliodane publiée par Abramovitch *et al.*

Le groupe de Yamada a rapporté quasi-simultanément une méthode de préparation similaire plus générale.¹⁴ Elle nécessite l'utilisation de potasse méthanolique et d'iodosylbenzène diacétate (**Schéma 10**).

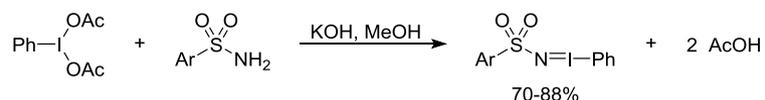


Schéma 10 : Synthèse d'iminoiodanes (travaux de Yamada *et al.*)

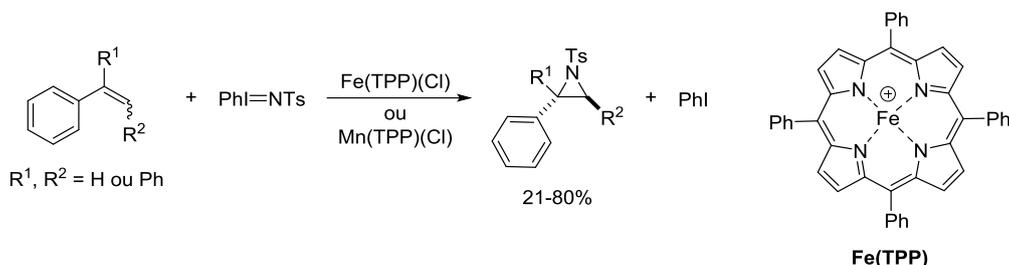
Le groupe pionnier dans le développement des réactions d'aziridination catalysée en présence d'iminoiodanes est celui de Mansuy.¹⁵ En 1984, ils ont mis au point des systèmes catalytiques à base de porphyrines de fer et de manganèse capables de transformer des dérivés du styrène en aziridines correspondantes avec des rendements allant de 21 à 80% (**Schéma 11**). L'inconvénient majeur de ces premiers systèmes catalytiques est la nécessité d'un très large excès d'oléfine (100 équiv).

¹² Revue consacrée aux iminoiodanes : Dauban, P.; Dodd, R. H. *Synlett* **2003**, 2003, 1571-1586.

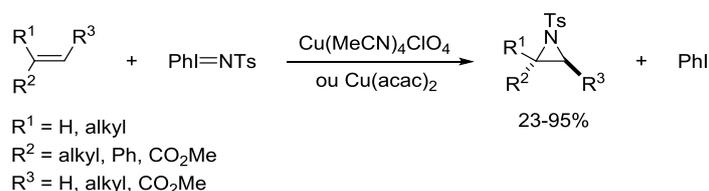
¹³ Abramovitch, R. A.; Bailey, T. D.; Takaya, T.; Uma, V. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 340-345.

¹⁴ Yamada, Y.; Yamamoto, T.; Okawara, M. *Chem. Lett.* **1975**, 4, 361-362.

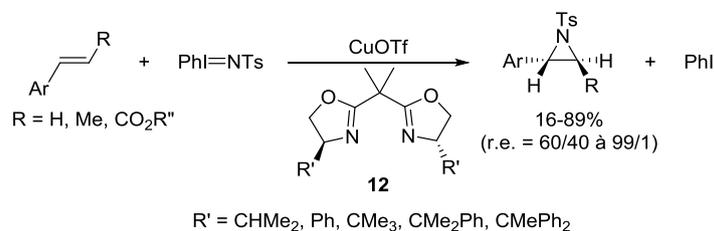
¹⁵ Mansuy, D.; Mahy, J.-P.; Dureault, A.; Bedi, G.; Battioni, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1161-1163.



Ce n'est qu'une dizaine d'années plus tard que les iminoiodanes ont connu un véritable essor en tant que précurseurs de nitrène. Le groupe d'Evans a mis au point en 1991 une version de la réaction d'aziridination catalysée par des complexes de cuivre (I) ou (II) (**Schéma 12**).¹⁶ Dans ce type de transformation, l'oléfine est toujours introduite en excès (5 équiv).



Inspiré par les résultats obtenus dans le cas de la cyclopropanation des oléfines, ce groupe a ensuite développé une version asymétrique de la réaction d'aziridination, basée sur l'utilisation de *bisoxazolines* **12** en tant que ligands chiraux (**Schéma 13**).¹⁷ Ce système catalytique permet d'obtenir les aziridines avec des rendements satisfaisants et des ratios énantiomériques pouvant atteindre 99/1 dans le cas d'oléfines dérivées du styrène.



Le groupe de Jacobsen a publié dans le même temps un système catalytique utilisant des ligands chiraux de type *salen* **13**. Dans ce cas, l'obtention d'aziridines énantioenrichies (r.e. allant de 79/21 à 99/1) se fait également avec de bons rendements (**Schéma 14**).¹⁸

¹⁶ Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6744-6746; Evans, D. A.; Bilodeau, M. T.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2742-2753.

¹⁷ Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T.; Anderson, B. A.; Barnes, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328-5329.

¹⁸ Li, Z.; Conser, K. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5326-5327.

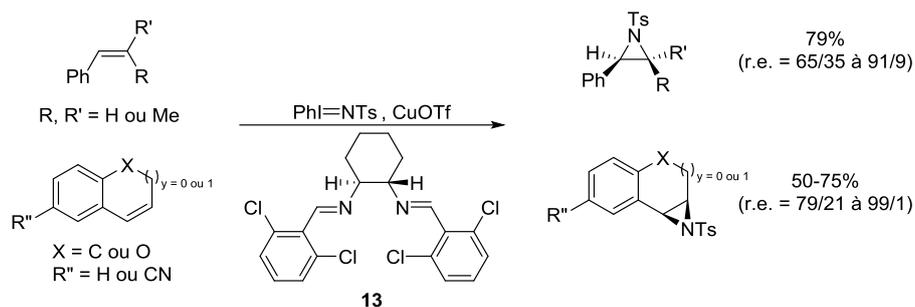


Schéma 14 : Aziridination énantiosélective développée par Jacobsen *et al.*

Les méthodologies développées par les groupes d'Evans et Jacobsen sont complémentaires. En effet, les meilleures énantiosélectivités à partir d'oléfines *trans* sont obtenues avec les ligands chiraux de type *bisoxazolines* alors que les ligands *salen* sont plus adaptés pour les oléfines *cis*.

Durant ces dernières années, les iminoiodanes ont été très largement étudiés dans le cadre de la réaction d'aziridination. De nombreux catalyseurs à base de cuivre et de rhodium chiraux ont été décrits afin de synthétiser des aziridines énantioenrichies.^{3,19}

D'autre part, Müller *et al.* ont décrit la réaction d'aziridination catalysée par un complexe dimère de rhodium (II) en présence d'iminoiodane PhI=NNs (Schéma 15).²⁰ Les oléfines aromatiques permettent d'obtenir de meilleurs rendements que dans le cas d'alcènes aliphatiques. De plus, lorsqu'il y a une position *sp*³ allylique activée, le produit d'amination C-H 16 est formé de manière compétitive dans des proportions plus ou moins importantes selon le type de substrat. Par exemple, le produit d'amination C-H 16 est majoritaire (70%) dans le cas du cyclohexène.

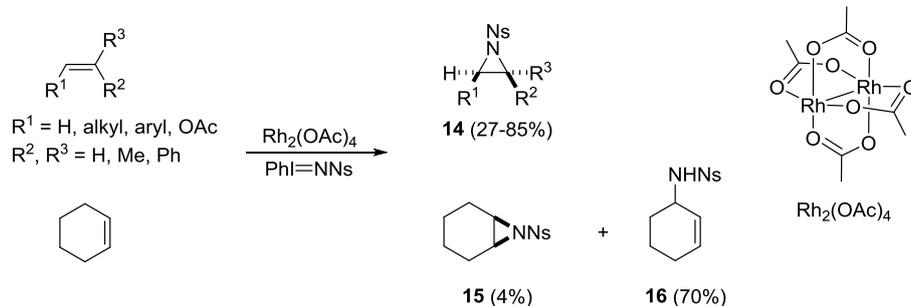


Schéma 15 : Travaux de Müller *et al.*

En 2000, une version intramoléculaire de la réaction d'aziridination a été mise au point au laboratoire.²¹ Celle-ci a permis de synthétiser des aziridines bicycliques 19 à partir d'iminoiodanes 18 préalablement préparés à partir des sulfonamides insaturés correspondants 17 (Schéma 16).

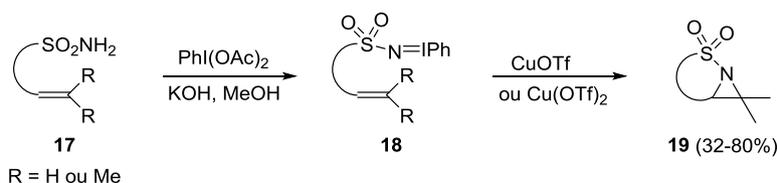


Schéma 16 : Aziridination intramoléculaire catalysée par des complexes de cuivre

¹⁹ Müller, P.; Fruit, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2905-2920.

²⁰ Müller, P.; Baud, C.; Jacquier, Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1543-1548.

²¹ Dauban, P.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2327-2329.

Bien que les iminoiodanes aient été largement utilisés pour transformer des oléfines en aziridines, la synthèse de ces réactifs reste tout de même assez fastidieuse et parfois peu reproductible. De plus, ces dérivés sont peu solubles et se conservent difficilement du fait de leur grande instabilité. Ces inconvénients ont toujours limité leur utilisation en synthèse.

Le développement d'une procédure d'aziridation monotope à partir des sulfonamides par formation *in situ* des iminoiodanes correspondants a permis de pallier à ces problèmes (**Schéma 17**).²²

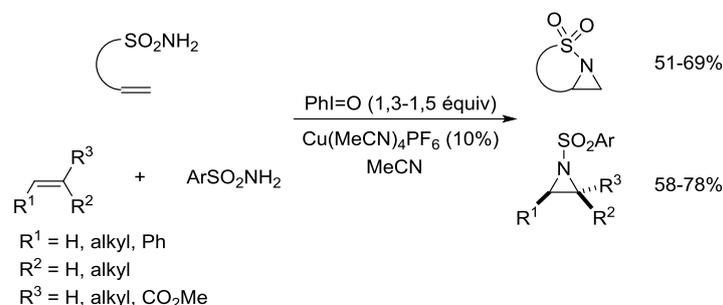


Schéma 17 : Aziridation monotope à partir de sulfonamides

En présence d'iodosylbenzène, le sulfonamide réagit pour donner l'iminoiodane qui, en présence de cuivre (I), conduit à la formation d'iodobenzène et du métallanitrene correspondant. Ce dernier s'additionne sur l'oléfine pour former l'aziridine. Le tamis moléculaire sert à piéger l'eau libérée lors de la génération *in situ* de l'iminoiodane afin de limiter la dégradation du métallanitrene (**Schéma 18**).

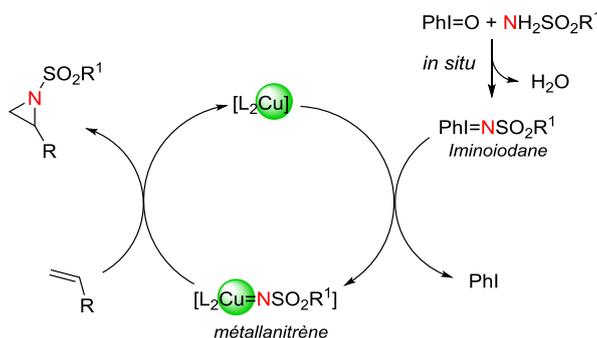


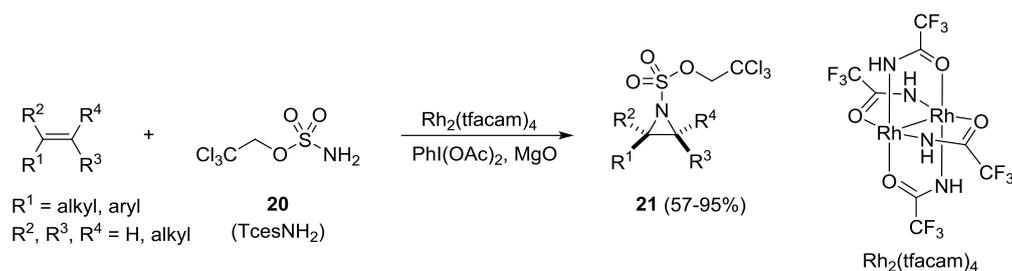
Schéma 18 : Cycle catalytique proposé pour l'aziridation d'oléfines

La formation *in situ* des iminoiodanes à partir des sulfonamides correspondants a permis d'élargir considérablement la gamme d'aziridines accessibles par cette voie de synthèse.

Dans la même optique, Du Bois *et al.* ont développé une réaction similaire catalysée par un complexe dimère de rhodium à partir du trichloroéthoxysulfonamide (**Schéma 19**).²³ La formation de l'iminoiodane $\text{PhI}=\text{NTces}$ se fait lors de l'oxydation du sulfonamide **20** par l'iodosylbenzène diacétate; l'oxyde de magnésium sert à piéger les ions acétates relargués. L'espèce active générée *in situ* réagit ensuite avec l'oléfine *via* le complexe de rhodium pour conduire à la formation de l'aziridine *N*-Tces **21**.

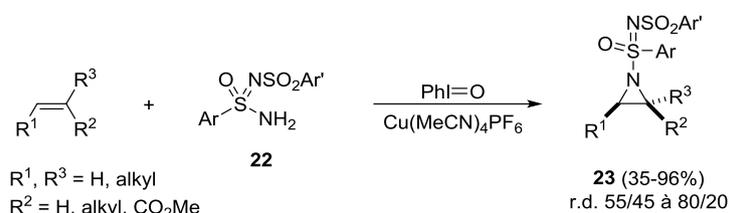
²² Dauban, P.; Sanière, L.; Tarrade, A.; Dodd, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7707-7708; Duran, F.; Leman, L.; Ghini, A.; Burton, G.; Dauban, P.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2481-2483.

²³ Guthikonda, K.; Du Bois, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13672-13673; Guthikonda, K.; Wehn, P. M.; Caliendo, B. J.; Du Bois, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11331-11342.

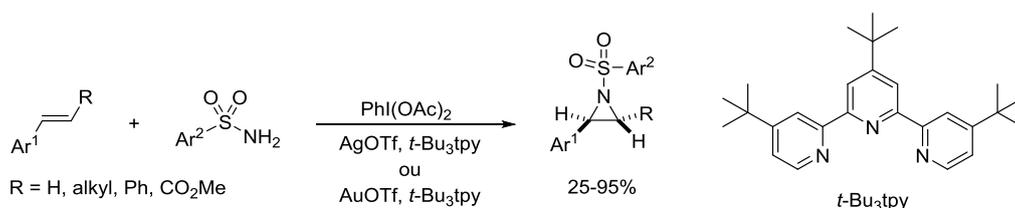

Schéma 19 : Synthèse d'aziridines N-Tces via un catalyseur à base de rhodium

Cette méthode permet d'obtenir les aziridines **21** avec des rendements allant de 54 à 95%. Dans le cas où les oléfines engagées présentent des positions allyliques activées, aucune trace de produit d'amination C-H n'a été observée. De plus, les aziridines N-Tces peuvent être facilement déprotégées dans des conditions réductrices douces.²⁴

Parallèlement, au laboratoire, la réaction d'aziridination catalysée par un complexe de cuivre à partir de sulfonimidamides chiraux **22** a été mise au point, permettant ainsi d'obtenir des aziridines avec des rendements allant jusqu'à 96% (**Schéma 20**).^{25,26}


Schéma 20 : Synthèse d'aziridines N-sulfonimidoyles

En 2006, Li et He ont montré que des complexes d'or (I) ou d'argent (I) étaient capables de catalyser le transfert de nitrène lors de l'aziridination d'oléfines.²⁷ Ces systèmes catalytiques ont permis d'obtenir diverses aziridines avec des rendements allant jusqu'à 95% (**Schéma 21**).


Schéma 21 : Systèmes catalytiques développés par Li et He

En 2008, le groupe d'Apella a développé un système catalytique mettant en jeu un complexe de cuivre carbénique.²⁸ Il permet notamment de réaliser l'aziridination d'alcènes aliphatiques et cycliques en présence d'iodosylbenzène et de trichloroéthoxysulfonamide; les rendements allant de 35 à 88% (**Schéma 22**).

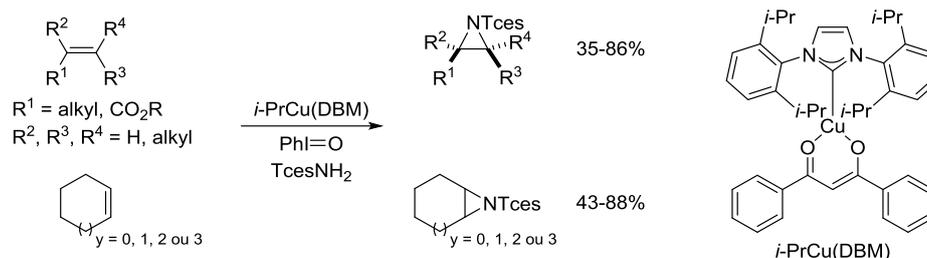
²⁴ Barrett, A. G. M.; Betts, M. J.; Fenwick, A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 169-175.

²⁵ Di Chenna, P. H.; Robert-Peillard, F.; Dauban, P.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4503-4505.

²⁶ Robert-Peillard, F.; Di Chenna, P. H.; Liang, C.; Lescot, C.; Collet, F.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1447-1457.

²⁷ Li, Z.; Ding, X.; He, C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5876-5880; Li, Z.; He, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *19*, 4313-4322.

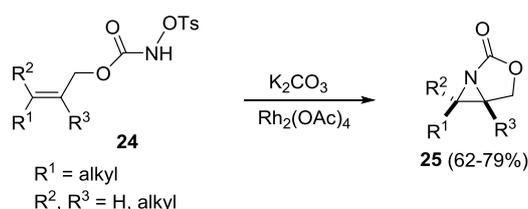
²⁸ Xu, Q.; Apella, D. H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1497-1500.

Schéma 22 : Synthèse d'aziridines *N*-Tces via un catalyseur à base de cuivre

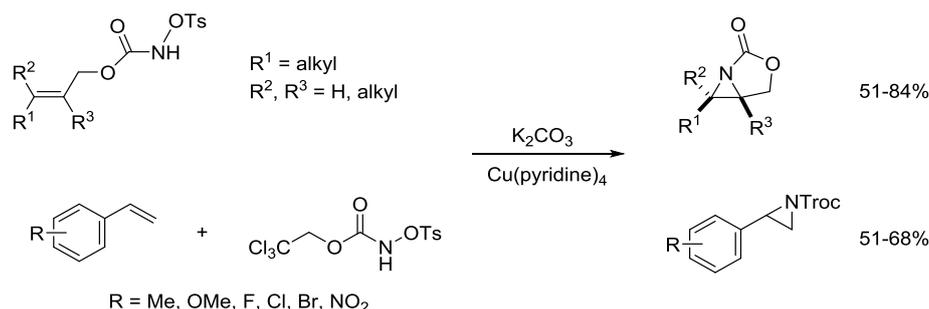
L'inconvénient majeur associé à l'utilisation de réactifs d'iode hypervalent est la génération d'une quantité stœchiométrique d'iodobenzène. Les *N*-(sulfonyloxy)carbamates, autre source de nitrènes, permettent de s'affranchir de cet inconvénient.

1. d. *N*-(sulfonyloxy)carbamates

En 2005, l'équipe de Lebel a initialement mis au point un système d'aziridination intramoléculaire à base de rhodium et d'un excès de carbonate de potassium permettant de générer un nitrène par décomposition d'un *N*-tosyloxycarbamate allylique **24**.²⁹ Cette méthodologie a permis de synthétiser efficacement des aziridines bi- et tri-cycliques **25** avec de bons rendements (Schéma 23).

Schéma 23 : Aziridination de *N*-tosyloxycarbamates allyliques catalysée par du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$

Deux ans plus tard, ce même groupe a remarqué que des complexes de cuivre-pyridine étaient efficaces tant dans les réactions d'aziridination intramoléculaires de *N*-tosyloxycarbamates allyliques que dans les réactions intermoléculaires d'addition de *N*-tosyloxycarbamates sur des oléfines styréniques.³⁰ Les dérivés correspondants ont été isolés avec des rendements allant de 51 à 68% (Schéma 24).

Schéma 24 : Aziridination à partir de *N*-tosyloxycarbamates catalysée par un complexe de cuivre

Cette stratégie présente l'avantage de former des aziridines *N*-Troc, faciles à déprotéger par traitement basique avec de la lithine.

Les principales stratégies de synthèse des aziridines mettant en jeu des nitrènes ayant été présentées, nous allons maintenant nous focaliser sur la réactivité de ces azahétérocycles à trois chaînons.

²⁹ Lebel, H.; Huard, K.; Lectard, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14198-14199.

³⁰ Lebel, H.; Lectard, S.; Parmentier, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4797-4800.

2. Réactivité des aziridines

2. a. Généralités

Les aziridines sont des composés cycliques à trois chaînons relativement réactifs. En effet, la tension de cycle et la différence d'électronégativité entre les atomes de carbone et d'azote sont propices aux réactions d'ouverture de ces hétérocycles. Ces composés se sont avérés être très utiles dans le domaine de la chimie hétérocyclique. L'ouverture par divers nucléophiles a été très largement étudiée; de nombreux exemples sont décrits dans la littérature dont quelques-uns sont représentés sur la **Figure 6** ci-dessous.³¹

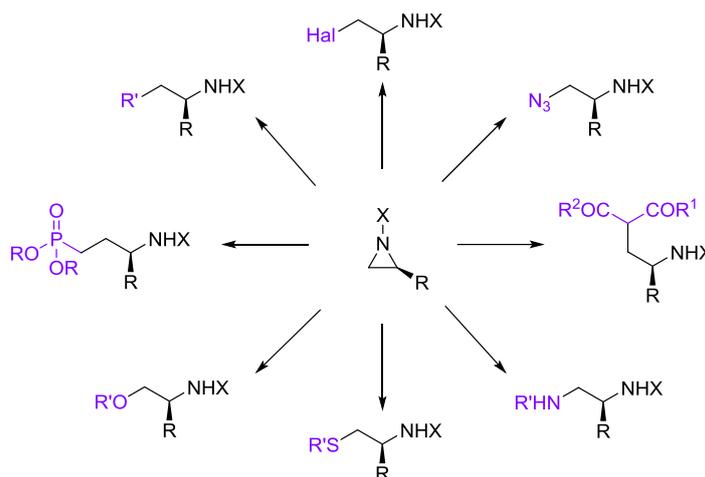


Figure 6 : Exemples d'ouverture par différents nucléophiles

Les aziridines peuvent être divisées en deux catégories selon la nature du substituant présent sur l'atome d'azote : les aziridines « activées » et « non activées » (**Figure 7**).



Figure 7 : Différents types d'aziridines

Les aziridines dites « activées » telles que les *N*-tosyl et *N*-acyl aziridines portent un groupe électroattracteur qui facilite leur ouverture par un nucléophile. En effet, ce dernier est capable de stabiliser la charge négative qui apparaît sur l'atome d'azote lors de l'ouverture.

Par opposition, les aziridines dites « non activées » telles que les *N*-alkyl aziridines nécessitent une activation extérieure (protonation, quaternarisation, activation par un acide de Lewis) car elles ne peuvent pas stabiliser l'anion résultant de l'ouverture nucléophile.

Généralement, la substitution nucléophile est régiosélective; elle se fait sur l'atome de carbone le moins encombré. Cependant, dans certains cas, des facteurs électroniques peuvent modifier cette régiosélectivité.

De plus, l'ouverture des aziridines permet d'accéder à des espèces dipolaires 1,3, pouvant donner lieu à des réactions de cycloaddition. Cela permet d'accéder efficacement à des hétérocycles à cinq chaînons assez variés; le type d'hétérocycle formé dépend de la nature du dipolarophile mis en jeu (alcène, alcyne, composé carbonylé,

³¹ Revues sur la réactivité générale des aziridines : Hu, X. E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701-2743; McCoull, W.; Davis, F. A. *Synthesis* **2000**, *2000*, 1347-1365.

nitrile, etc...). Par la suite, nous nous limiterons aux réactions de cycloadditions [3+2] faisant intervenir des espèces zwitterioniques.

Les aziridines peuvent donner lieu à deux types d'espèces dipolaires (**Figure 8**). La rupture de la liaison C-C par thermolyse ou irradiation conduit à la formation d'un ylure d'azométhine **26** alors que la rupture d'une liaison C-N d'une aziridine activée en présence d'un acide de Lewis permet d'obtenir l'espèce zwitterionique **27**.

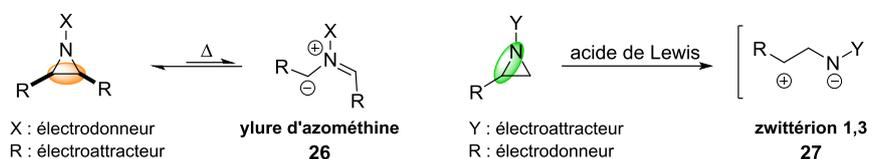


Figure 8 : Espèces dipolaires formées à partir d'aziridines

Après avoir présenté les réactions de cycloaddition [3+2] mettant en jeu des ylures d'azométhines, nous aborderons les cycloadditions à partir des zwitterions 1,3-dipolaires.

2. b. Cycloadditions [3+2] et ylures d'azométhines

Les ylures d'azométhines sont des dipôles 1,3 couramment utilisés dans la synthèse d'azahétérocycles à cinq chaînons. Ils sont principalement obtenus par thermolyse de *N*-alkyl ou *N*-arylaziridines.³² Heine et Peavy, Padwa et Hamilton ainsi que Huisgen *et al.* ont été les premiers à rapporter la formation d'ylures d'azométhines par ouverture thermique d'aziridines selon un mode conrotatoire, en accord avec les règles de Woodward-Hoffmann (**Schéma 25**).^{33,34,35} Dans ce type de réaction, c'est la liaison C-C de l'aziridine qui est rompue; l'ylure d'azométhine résultant est stabilisé de façon interne par délocalisation des charges sur le dipôle 1,3.

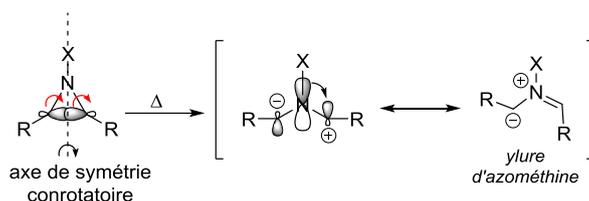


Schéma 25 : Formation d'ylure d'azométhine

Ainsi, les aziridines **28-cis** et *trans* conduisent respectivement aux ylures d'azométhines **29-trans** et *cis*. Ces derniers peuvent ensuite être piégés *in situ* par différents dipolarophiles (ex : alcynes) pour former les hétérocycles azotés correspondants **30** (**Schéma 26**).

³² Coldham, I.; Hufton, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765-2810; Pandey, G.; Banerjee, P.; Gadre, S. R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4484-4517.

³³ Padwa, A.; Hamilton, L. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4363-4367.

³⁴ Huisgen, R.; Scheer, W.; Szeimies, G.; Huber, H. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 397-404.

³⁵ Heine, H. W.; Peavy, R. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 3123-3126.

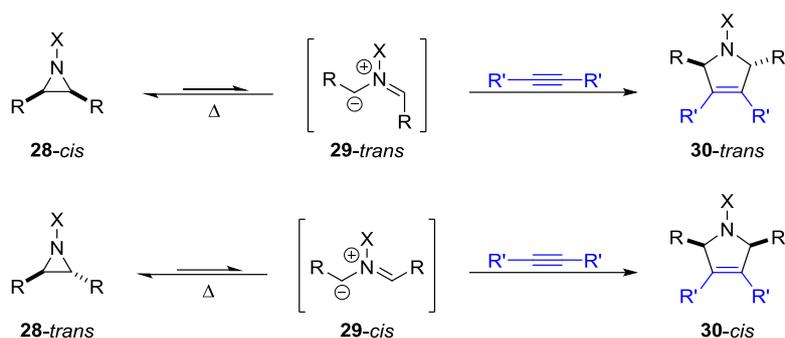


Schéma 26 : Piégeage des ylures d'azométhines par un alcyne

En 1987, Takano *et al.* ont mis à profit cette réactivité pour réaliser la synthèse totale de l'acide acromélique A (Schéma 27).³⁶

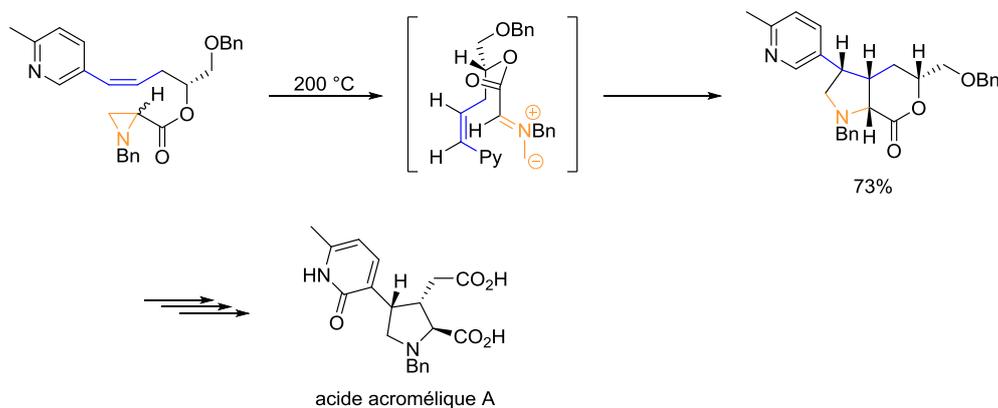


Schéma 27 : Application en synthèse totale de la cycloaddition [3+2] à partir d'un ylure d'azométhine

D'autre part, durant ces vingt dernières années, de nombreux groupes ont largement exploité la réactivité des zwitterions 1,3 provenant des aziridines activées correspondantes.

2. c. Cycloadditions [3+2] et dipôles 1,3

En présence d'un acide de Lewis, les aziridines portant un substituant électroattracteur sur l'atome d'azote conduisent à la formation de zwitterions 1,3 par rupture d'une des deux liaisons C-N des aziridines. Contrairement aux ylures d'azométhines, les dipôles 1,3 obtenus par rupture d'une des liaisons C-N sont stabilisés de manière « externe » par les substituants de l'aziridine. Par exemple, la charge positive du dipôle **31** est stabilisée par délocalisation sur le noyau phényle et la charge négative portée par l'atome d'azote est stabilisée par le groupe tosyle (groupe électroattracteur) (Figure 9).

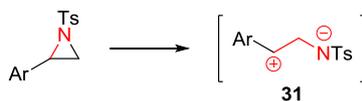


Figure 9 : Stabilisation de l'intermédiaire dipolaire 1,3

Ces intermédiaires peuvent ensuite réagir avec différents dipolarophiles tels que les alcènes, alcynes, composés carbonylés, nitriles pour former les hétérocycles à cinq chaînons correspondants.

³⁶ Takano, S.; Iwabuchi, Y.; Ogasawara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5523-5524.

Nous nous limiterons à la présentation de quelques cycloadditions [3+2] récentes permettant d'accéder à divers hétérocycles azotés (**Figure 10**).³⁷

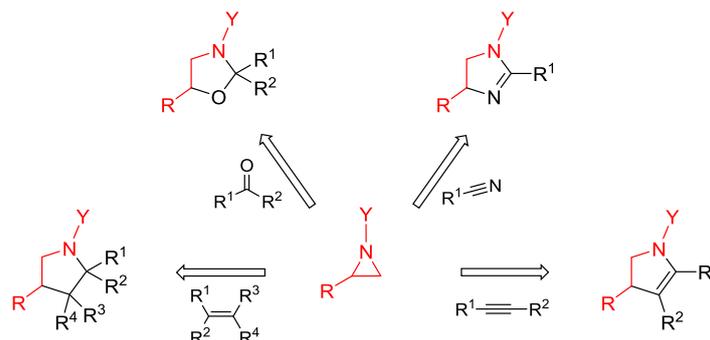


Figure 10 : Quelques hétérocycles azotés accessibles par cycloadditions [3+2] à partir d'aziridines activées

Les groupes de Hiyama et de Zwanenburg ont rapporté successivement leurs travaux concernant la réaction entre des aziridines activées et des nitriles en présence d'une quantité catalytique de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ permettant d'accéder aux imidazolines correspondantes (**Schéma 28**).^{38,39} Compte tenu des régio- et stéréosélectivités totales observées, la cycloaddition se fait probablement en deux temps, commençant par une réaction de type $\text{S}_{\text{N}}2$ pour former l'intermédiaire **33** qui cyclise ensuite pour conduire à l'imidazoline **34**.

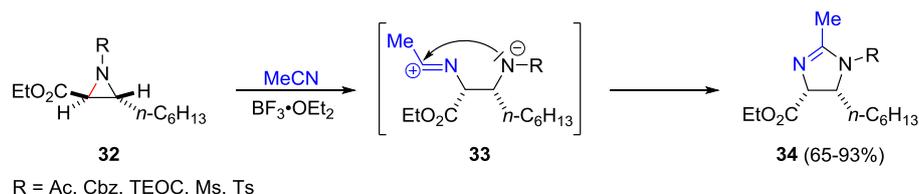


Schéma 28 : Travaux de Zwanenburg *et al.*

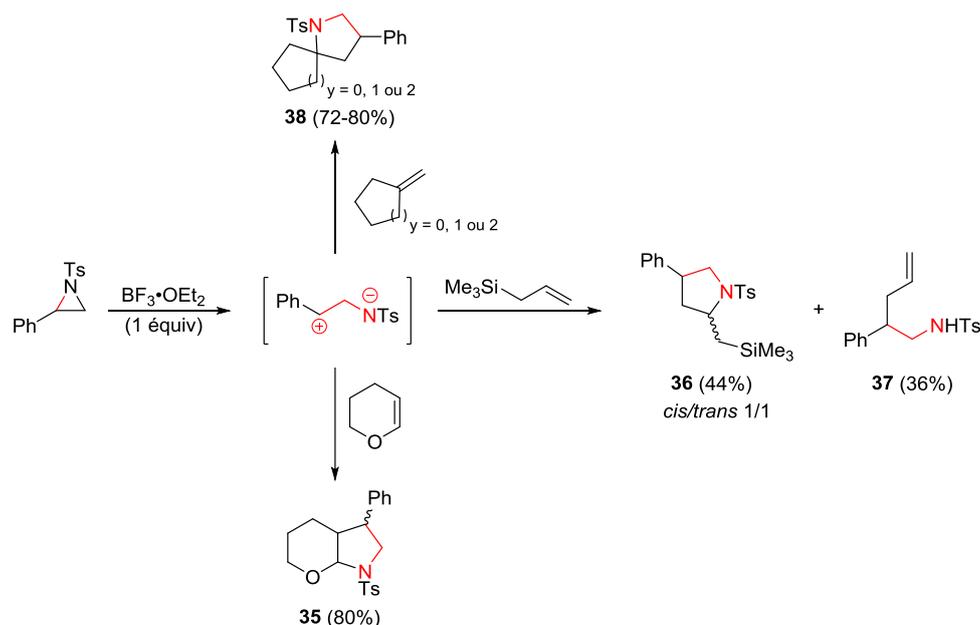
De manière analogue, dans les années 2000, Mann *et al.* ont montré qu'il était possible de synthétiser des pyrrolidines diversement substituées en faisant réagir des *N*-tosyl-2-arylaziridines avec des allylsilanes, des oléfines ou des éthers d'énols cycliques en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (**Schéma 29**).⁴⁰

³⁷ Revue récente sur la formation d'hétérocycles azotés à cinq chaînons par réaction de cycloaddition [3+2] à partir d'aziridines activées : Cardoso, A. L.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012, 6479-6501; Dauban, P.; Malik, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9026-9029.

³⁸ Hiyama, T.; Koide, H.; Fujita, S.; Nozaki, H. *Tetrahedron* **1973**, 29, 3137-3139.

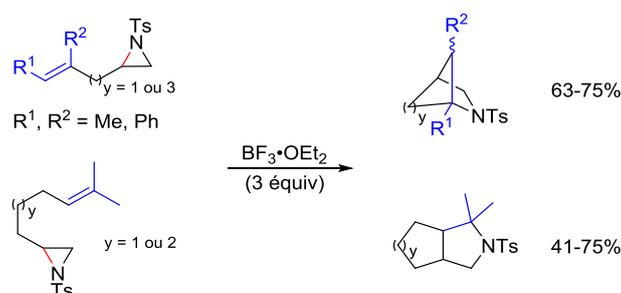
³⁹ Legters, J.; Willems, J. G. H.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1992**, 111, 59-68.

⁴⁰ Schneider, M.-R.; Mann, A.; Taddei, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8493-8496; Ungureanu, I.; Bologna, C.; Chayer, S.; Mann, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5315-5318; Ungureanu, I.; Klotz, P.; Mann, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4615-4617.



À partir de l'allyltriméthylsilane, les pyrrolidines **36-cis** et *trans* sont obtenues avec un rendement de 44% (*cis/trans* 1/1); un produit secondaire, l'amino oléfine **37**, a également été formé en quantité non négligeable (36%). Dans le cas du dihydropyrane et des oléfines *gem*-disubstituées telles que le méthylèncyclohexane, la réaction est totalement régiosélective : seuls les composés **35** et **38** sont respectivement formés.

Le même type de transformation avec une quantité catalytique de triflate de scandium (III) a été publié par le groupe de Yadav en 2001.⁴¹ Un peu plus tard, Bergmeier *et al.* ont étendu le champ d'application des cycloadditions [3+2] en développant une version intramoléculaire totalement régiosélective; divers composés azabicycliques ont ainsi pu être synthétisés (**Schéma 30**).⁴²

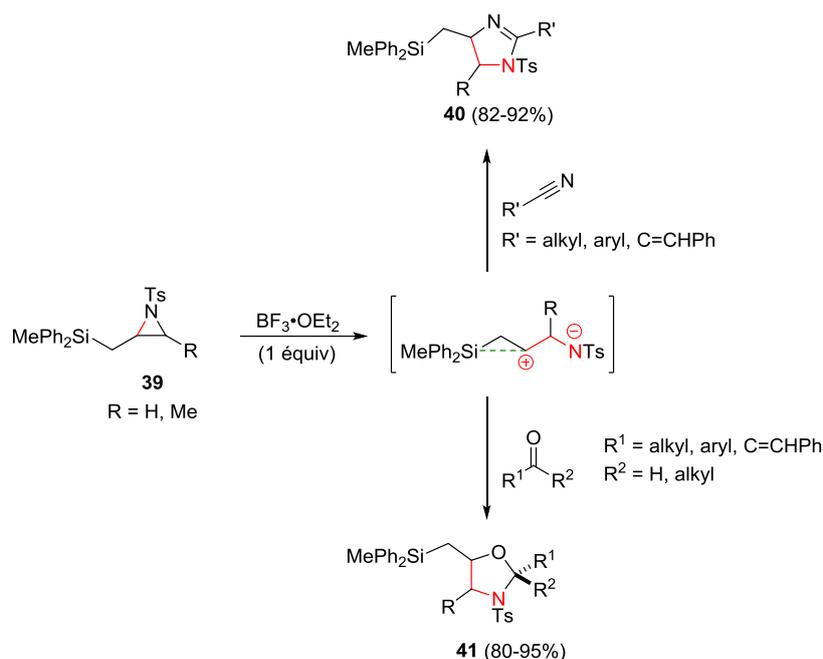


D'autre part, Yadav *et al.* ont développé des conditions réactionnelles permettant d'étendre le champ d'application de la réaction 1,3-dipolaire.⁴³ En effet, ils ont montré que les aziridines β -silylées **39** étaient de bons précurseurs de zwitterions 1,3 capables de réaliser la cycloaddition [3+2] avec des composés carbonylés et des nitriles en présence d'une quantité stoechiométrique de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (**Schéma 31**). Les groupes silylés des imidazolines **40** et oxazolines **41** peuvent ensuite être utilisés pour réaliser de nouvelles transformations fonctionnelles.

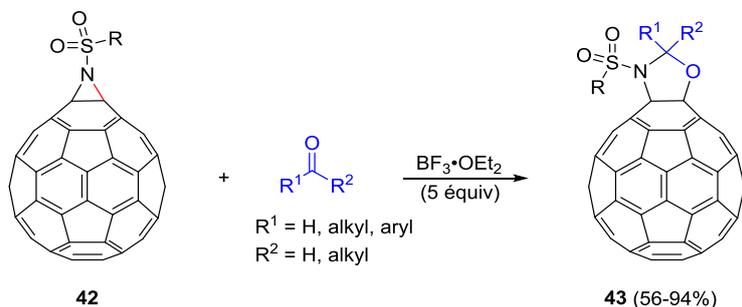
⁴¹ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Pandey, S. K.; Srihari, P.; Prathap, I. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 9089-9092.

⁴² Bergmeier, S. C.; Katz, S. J.; Huang, J.; McPherson, H.; Donoghue, P. J.; Reed, D. D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5011-5014; Krake, S. H.; Bergmeier, S. C. *Tetrahedron* **2010**, 66, 7337-7360.

⁴³ Yadav, V. K.; Sriramurthy, V. J. *Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16366-16367.

Schéma 31 : Synthèse d'imidazolines et d'oxazolines à partir d'aziridines β -silylées

Très récemment, les équipes de Yang et Li ont appliqué la réaction de cycloaddition [3+2] à des aziridinofullerènes **42**.⁴⁴ En présence d'aldéhydes ou cétones, elle permet d'accéder de manière rapide et efficace aux fullerooxazolines correspondantes **43** avec des rendements allant de 56 à 94% (Schéma 32).

Schéma 32 : Synthèse de fullerooxazolines par cycloaddition [3+2] en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

Ce type de cycloaddition [3+2] peut également se faire en présence de triflate de scandium. Nakagawa et Kawahara ont notamment démontré tout l'intérêt de ces développements méthodologiques dans le cadre de la synthèse totale de la physostigmine (Schéma 33).⁴⁵

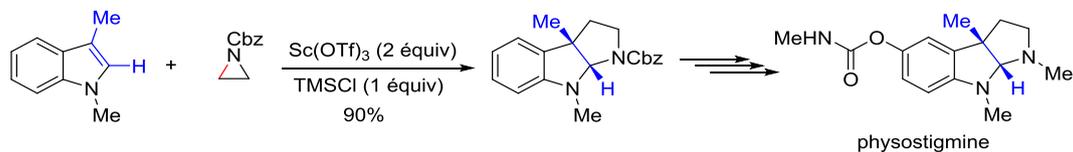


Schéma 33 : Application en synthèse totale de la cycloaddition [3+2] en présence d'acide de Lewis

⁴⁴ Yang, H.-T.; Xing, M.-L.; Zhu, Y.-F.; Sun, X.-Q.; Cheng, J.; Miao, C.-B.; Li, F.-B. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 1487-1492.

⁴⁵ Nakagawa, M.; Kawahara, M. *Org. Lett.* **2000**, 2, 953-955.

Plus récemment, le groupe de Wu a mis au point un système catalytique sans solvant, également à base de triflate de scandium, permettant d'accéder dans des conditions très douces à des imidazolines à partir de nitriles aliphatiques et aromatiques avec des rendements allant de 51 à 94% (**Schéma 34**).⁴⁶

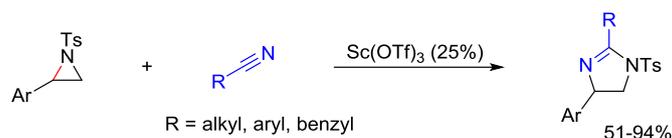


Schéma 34 : Synthèse d'imidazolines par cycloaddition [3+2] catalysée par Sc(OTf)₃

De plus, Wender *et al.* ont développé un système catalytique chimiosélectif à base d'hexafluoroantimonate d'argent compatible avec une large gamme d'alcynes aromatiques et aliphatiques (**Schéma 35**).⁴⁷ Ils ont également montré qu'il était possible de réaliser cette réaction en présence d'une quantité catalytique d'acide de Brønsted tel que l'acide trifluorométhanesulfonique.

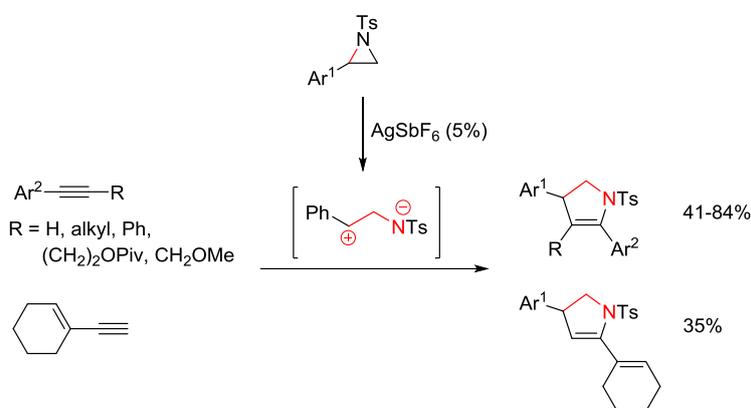


Schéma 35 : Synthèse de pyrrolines par cycloadditions [3+2] catalysée par AgSbF₆

En 2011, l'équipe de Hanamoto a montré qu'une quantité catalytique d'hexafluoroantimonate d'argent permettait de réaliser des cycloadditions [3+2] entre la 2-trifluorométhyl-*N*-tosylaziridine **44** et divers aldéhydes (**Schéma 36**).⁴⁸ Cette méthode donne d'excellentes régio- et stéréosélectivités mais n'est pas transposable aux cétones.



Schéma 36 : Synthèse d'oxazolines par cycloadditions [3+2] catalysée par AgSbF₆

L'équipe de Singh a notamment montré qu'il était possible de former des imidazolines **46** et des oxazolines **47** à partir des nitriles et des cétones correspondants avec de bons rendements (**Schéma 37**) en utilisant du triflate de zinc.⁴⁹

⁴⁶ Wu, J.; Sun, X.; Xia, H.-G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1509-1512.

⁴⁷ Wender, P. A.; Strand, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7528-7529.

⁴⁸ Maeda, R.; Ishibashi, R.; Kamaishi, R.; Hirota, K.; Furuno, H.; Hanamoto, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6240-6243.

⁴⁹ Prasad, B. A. B.; Pandey, G.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1137-1141; Gandhi, S.; Bisai, A.; Prasad, B. A. B.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2133-2142.

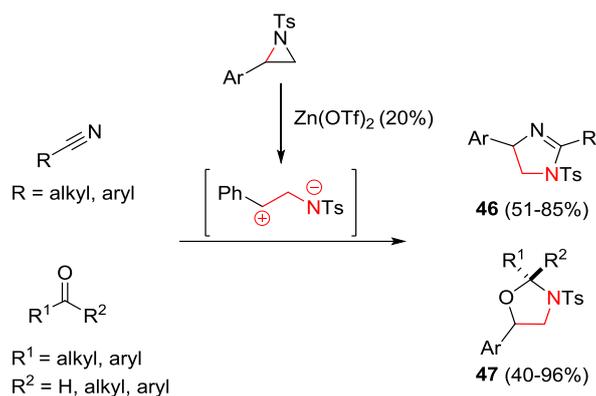


Schéma 37 : Synthèse d'imidazolidines et d'oxazolidines par cycloadditions [3+2] catalysée par Zn(OTf)₂

Une méthodologie récente mettant en jeu des alcynes aromatiques en présence de trichlorure de fer (III) a été publiée par le groupe de Wang (**Schéma 38**).⁵⁰ Ils ont montré qu'il était possible d'obtenir des pyrrolines avec une régiosélectivité totale, permettant ainsi d'étendre la gamme d'hétérocycles accessibles par ce type de cycloaddition [3+2].

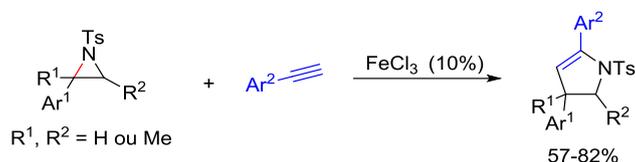


Schéma 38 : Synthèse de pyrrolines par cycloadditions [3+2] catalysée par FeCl₃

En 2013, l'équipe de Kurahashi et de Matsubara a développé un système catalytique à base de porphyrine de manganèse (I) permettant de réaliser des cycloadditions [3+2] entre des *N*-tosylaziridines et des oléfines dérivées du styrène (**Schéma 39**).⁵¹

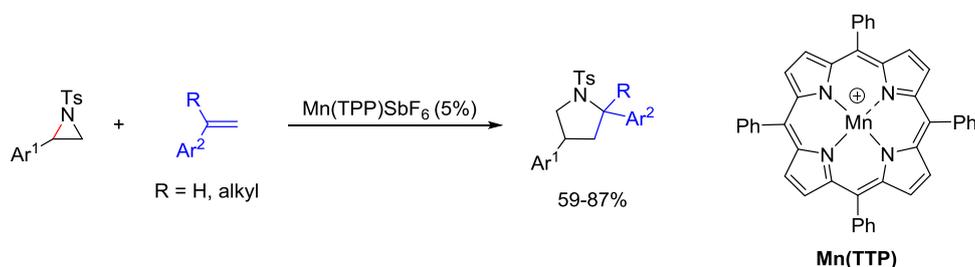


Schéma 39 : Synthèse de pyrrolidines par cycloaddition [3+2] catalysée par Mn(TPP)SbF₆

Ainsi, le type de dipôle 1,3 formé dépend fortement de la nature des substituants présents sur l'aziridine de départ. La rupture d'une liaison C-N (C-C) sera favorisée par la présence d'un groupe électroattracteur (électrodonneur) sur l'atome d'azote et d'un groupe capable de stabiliser l'anion (cation) formé sur l'atome de carbone de la liaison C-N (C-C). La réactivité des aziridines ayant été présentée, nous allons maintenant pouvoir nous intéresser au projet de recherche à proprement parler.

⁵⁰ Fan, J.; Gao, L.; Wang, Z. *Chem. Commun.* **2009**, 5021-5023.

⁵¹ Ozawa, T.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. *Synlett* **2013**, 24, 2763-2767.

II. Cycloadditions [3+2] à partir d'aziridines

1. Présentation du projet

Depuis quelques années, les composés azaspirocycliques occupent une place de plus en plus importante en chimie médicinale. Plusieurs dérivés de cette famille se sont distingués par leurs propriétés antimitotiques et antibactériennes. Par exemple, le MI-888, dérivé des spirooxindoles, s'est révélé être un agent anticancéreux puissant, capable de réactiver la suppression de tumeurs chez l'être humain.⁵² Le dérivé FR901483, alcaloïde présentant un motif azaspiranique tricyclique est connu en tant qu'immunosuppresseur (**Figure 11**).⁵³

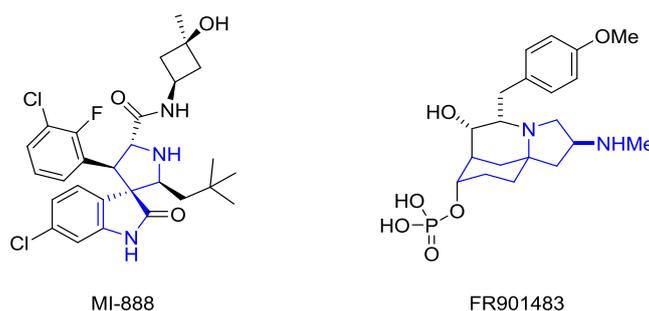


Figure 11 : Exemples de dérivés azaspirocycliques

Diverses méthodologies de synthèse permettant d'accéder à ce type de motif azaspirocyclique ont été décrites.⁵⁴ Parmi celles-ci, les cycloadditions constituent une stratégie efficace; en une seule étape, plusieurs liaisons sont formées sélectivement. Comme nous l'avons vu dans la partie précédente, plusieurs types de cycloadditions [3+2] à partir de *N*-(tosyl)-2-arylaziridines permettent d'obtenir des composés spiro. Ces derniers présentent l'inconvénient d'avoir un groupe tosylé sur l'atome d'azote, souvent difficile à enlever.

Le premier objectif consistait à développer et étudier les limites de la réaction de cycloaddition dipolaire [3+2] à partir de *N*-(sulfamoyl) aziridines en présence de diverses oléfines (**Schéma 40**).

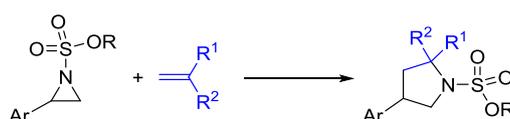


Schéma 40 : Cycloaddition [3+2] à partir de *N*-(sulfamoyl) aziridines

Le deuxième axe de recherche concernait le développement d'une version diastéréosélective de la réaction de cycloaddition. En effet, l'introduction d'un groupe chiral sur l'atome d'azote de l'aziridine offre la possibilité de contrôler la diastéréosélectivité faciale lors de la cycloaddition, comme cela a été observé lors de l'aziridination d'oléfines (formellement, comparables à des cycloadditions [2+1]).

⁵² Zhao, Y.; Yu, S.; Sun, W.; Liu, L.; Lu, J.; McEachern, D.; Shargary, S.; Bernard, D.; Li, X.; Zhao, T.; Zou, P.; Sun, D.; Wang, S. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 5553-5561.

⁵³ Ma, A.-J.; Tu, Y.-Q.; Peng, J.-B.; Dou, Q.-Y.; Hou, S.-H.; Zhang, F.-M.; Wang, S.-H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3604-3607.

⁵⁴ Dake, G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3467-3492; Sinibaldi, M.-E.; Canet, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2008, 4391-4399; Rios, R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1060-1074; Hirschhäuser, C.; Parker, J. S.; Perry, M. W. D.; Haddow, M. F.; Gallagher, T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4846-4849; Franz, A. K.; Hanhan, N. V.; Ball-Jones, N. R. *ACS Catalysis* **2013**, *3*, 540-553; Kumar, S.; Thornton, P. D.; Painter, T. O.; Jain, P.; Downard, J.; Douglas, J. T.; Santini, C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6529-6539; Wang, S.-G.; Zhang, W.; You, S.-L. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1488-1491; Perry, M. A.; Hill, R. R.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2226-2229; Wang, Z. J.; Spiccia, N. D.; Gartshore, C. J.; Illesinghe, J.; Jackson, W. R.; Robinson, A. J. *Synthesis* **2013**, *45*, 3118-3124; Undheim, K. *Synthesis* **2014**, *46*, 1957-2006.

Enfin, l'étude théorique par calculs DFT a permis de compléter le travail expérimental effectué. Elle a notamment permis de mieux comprendre les résultats expérimentaux obtenus.

2. Premiers essais à partir des *N*-(tosyl) et *N*-(Tces) aziridines

Les *N*-(sulfonyl)-2-phénylaziridines ont été synthétisées selon les conditions réactionnelles développées au laboratoire (**Schéma 41**).²² Ces substrats ont été obtenus à partir des sulfonamides correspondants en présence d'une quantité catalytique de cuivre (I) et d'iodosylbenzène, l'iminoiodane étant généré *in situ*.

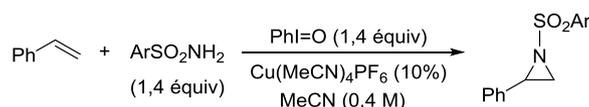


Schéma 41 : Synthèse de *N*-(sulfonyl)-2-phénylaziridines

Il est à noter que l'iodosylbenzène **49** a été synthétisé en une étape au laboratoire à partir de l'iodosylbenzène diacétate **48** selon les conditions décrites par Saltzman *et al.* (**Schéma 42**).⁵⁵

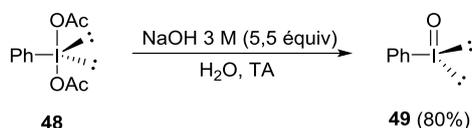


Schéma 42 : Synthèse de l'iodosylbenzène

Les *N*-(Tces)-2-arylaziridines ont été synthétisées selon les conditions mises au point par le groupe de Justin Du Bois, à partir du trichloroéthoxysulfonamide (TcesNH₂) et de l'oléfine correspondante en présence d'une quantité catalytique de rhodium dimère Rh₂(tfacam)₄ et d'iodosylbenzène diacétate (**Schéma 43**).²³

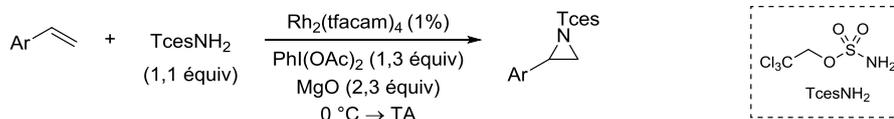


Schéma 43 : Synthèse de *N*-(Tces)-2-arylaziridines

Une fois ces substrats synthétisés, nous les avons engagés dans les réactions de cycloaddition en présence de méthylèncyclopentane dans les conditions décrites par l'équipe de Mann (**Schéma 44**).⁴⁰

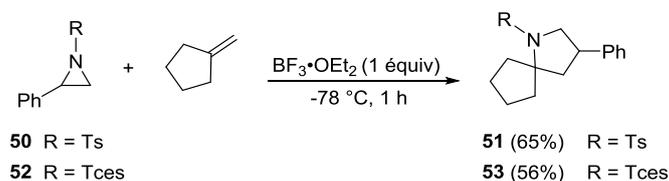


Schéma 44 : Premiers essais de cycloaddition [3+2]

Comme attendu, cette réaction donne lieu à la formation d'un seul produit; elle est totalement régiosélective. Cet aspect sera développé en détail dans la partie consacrée à l'étude mécanistique de la réaction. Le rendement obtenu à partir de la *N*-(tosyl)-2-phénylaziridine **50** est inférieur à celui décrit dans la littérature (80%). Les premiers essais ont montré que la réaction de cycloaddition était également compatible avec la *N*-(Tces)-2-phénylaziridine; le cycloadduit **53** a été isolé avec un rendement de 56%. Ces premiers résultats encourageants nous ont incités à optimiser les conditions réactionnelles.

⁵⁵ Saltzman, H.; Sharefkin, J. G. *Org. Synth.* **1963**, *43*, 60.

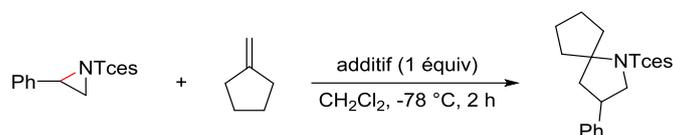
3. Optimisation des conditions pour les *N*-(Tces) aziridines

Nous nous sommes concentrés sur l'optimisation des conditions opératoires dans le cas des *N*-(Tces) aziridines. Tout d'abord, nous avons commencé par étudier l'influence de l'additif mis en jeu dans la cycloaddition.

3. a. Choix de l'additif

Le **Tableau 1** rassemble les additifs testés dans le cadre du criblage. Globalement, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ est celui qui permet d'obtenir la meilleure conversion (58%, entrée 1, **Tableau 1**). Les acides de Lewis chlorés et bromés excepté AlCl_3 conduisent à l'obtention de mélanges complexes inexploitable (entrées 7 à 16, **Tableau 1**). Divers acides de Lewis trifluorés ont été testés afin d'évaluer l'importance des fluorures. Aucune conversion n'a pu être observée en présence d'un équivalent d' AlF_3 , GaF_3 , ScF_3 ou InF_3 (entrées 24 à 27, **Tableau 1**).

Les triflates de cuivre, de scandium, d'indium et de bismuth ont permis d'obtenir des conversions modestes allant de 25 à 44% (entrées 18 à 21, **Tableau 1**). Aucune trace de cycloadduit **53** n'a été détectée lorsque la réaction a été réalisée en présence de complexes de rhodium (entrées 30 à 32, **Tableau 1**).



Entrée	Additif	Conversion (RMN ^1H)	Entrée	Acide de Lewis	Conversion (RMN ^1H)
1	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	58%	18	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	25%
2	$\text{BF}_3 \cdot 2 \text{ AcOH}$	30%	19	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	44%
3	$\text{BF}_3 \cdot 2 \text{ H}_2\text{O}$	44%	20	$\text{In}(\text{OTf})_3$	41%
4	$\text{BF}_3 \cdot \text{MeOH}$	mélange complexe	21	$\text{Bi}(\text{OTf})_3$	26%
5	$\text{B}(\text{OMe})_3$	mélange complexe	22	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$	mélange complexe
6	$\text{BBu}_2(\text{OTf})$	40%	23	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$	0%
7	BBr_3	mélange complexe	24	AlF_3	0%
8	BCl_3	mélange complexe	25	GaF_3	0%
9	AlCl_3	17%	26	ScF_3	0%
10	FeCl_3	0%	27	InF_3	0%
11	RuCl_3	mélange complexe	28	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	mélange complexe
12	TiCl_4	mélange complexe	29	$\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$	0%
13	PtCl_2	mélange complexe	30	$\text{Rh}_2(\text{nta})_4^*$	0%
14	CeCl_3	mélange complexe	31	$\text{Rh}_2(\text{esp})_2^*$	mélange complexe
15	SnCl_2	mélange complexe	32	$\text{Rh}_2(\text{OCOCF}_3)_4^*$	mélange complexe
16	AgCl	mélange complexe	33	LiClO_4	mélange complexe
17	AgSbF_6	mélange complexe	34	TMSOTf	28%

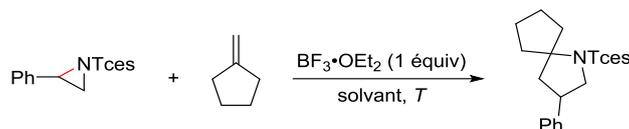
* Seulement 25% de catalyseur

Tableau 1 : Choix de l'additif pour la cycloaddition dipolaire

Par la suite, l'étude a été poursuivie en conservant l'éthérate de trifluorure de bore ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) en tant qu'acide de Lewis pour la cycloaddition [3+2].

3. b. Influence des paramètres de la réaction

Nous avons ensuite étudié l'influence des différents paramètres de la réaction (solvant, concentration, température).



Entrée	Solvant	Température	c (M)	Conversion (RMN ^1H)
1	CH_2Cl_2	$-78\text{ }^\circ\text{C}$	0,1	58%
2	CH_2Cl_2	$-78\text{ }^\circ\text{C}$	0,13	50%
3	CH_2Cl_2	$-78\text{ }^\circ\text{C}$	0,05	43%
4	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 15/1	$-78\text{ }^\circ\text{C}$	0,1	40%
5	Toluène	$-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{TA}$	0,1	0%
6	Et_2O	$-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{TA}$	0,1	0%
7	THF	$-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{TA}$	0,1	0%

Tableau 2 : Influence de différents paramètres de la réaction

Nous pouvons constater qu'aucune conversion n'est observée lorsque la réaction est réalisée dans des solvants éthers ou aromatiques (entrées 5 à 7, **Tableau 2**). En revanche, les solvants halogénés semblent être appropriés pour ce type de réaction (entrée 1, **Tableau 2**). L'ajout d'une petite quantité d'éther diéthylique dans du dichlorométhane a fait chuter la conversion à 40% (entrée 4, **Tableau 2**).⁵⁶ Les solvants oxygénés tels que l'éther diéthylique ou le tétrahydrofur désactivent probablement l'acide de Lewis en se complexant en tant que bases de Lewis.

Nous remarquons également que la meilleure conversion (58%) est obtenue lorsque la concentration du milieu est de $0,1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (entrées 1 à 3, **Tableau 2**).

Enfin, nous nous sommes intéressés à la quantité d'acide de Lewis introduite pour réaliser cette réaction de cycloaddition. Nous remarquons que la conversion est maximale lorsque la réaction est réalisée en présence de 1,5 équivalent de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (**Tableau 3**).

Entrée	Quantité $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$	Conversion (RMN ^1H)
1	0,5 équiv	59%
2	1 équiv	58%
3	1,5 équiv	78%
4	2 équiv	48%
5	5 équiv	52%

Tableau 3 : Influence de la quantité de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$

Ainsi, les conditions optimisées pour la réaction de cycloaddition [3+2] à partir de *N*-(Tces) aziridines sont rassemblées sur le **Schéma 45**.

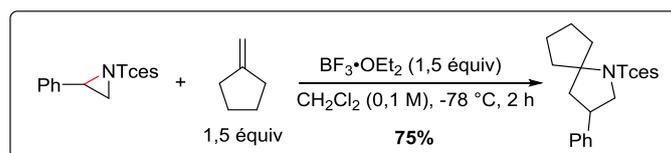


Schéma 45 : Conditions optimisées de la réaction de cycloaddition [3+2]

⁵⁶ Cet essai a été réalisé afin d'évaluer l'influence de l'éther diéthylique sur la cycloaddition en vue de l'étude mécanistique de la réaction (ajout de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ et non BF_3 seul).

Il est à noter que tous les essais réalisés dans le cadre de cette optimisation ont été menés sur 0,13 mmole d'aziridine. Lorsque la réaction est faite sur 0,5 mmol, le rendement chute considérablement de manière inexplicable : 56% de produit de cycloaddition ont pu être isolés (contre 75% à partir de 0,13 mmol).

Après avoir étudié l'influence du groupe protecteur présent sur l'atome d'azote de l'aziridine, nous nous sommes attachés à étendre le champ d'application de la réaction en vue de préparer de nouveaux composés azaspirocycliques.

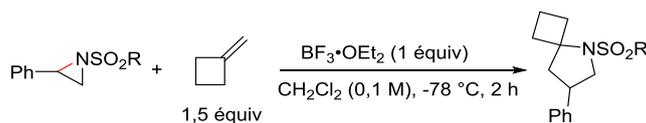
4. Étude du champ d'application

4. a. Influence du groupe protecteur

De nombreuses cycloadditions dipolaires sont décrites dans la littérature à partir de *N*-(tosyl) aziridines. La déprotection relativement difficile des cycloadduits correspondants limite la valorisation de ces méthodologies de synthèse.

Cela nous a incités à étudier l'influence du groupe protecteur *N*-(sulfonyl) dans le cadre des cycloadditions [3+2] avec des alcènes.

Différentes *N*-(sulfonyl) phénylaziridines ont été synthétisées et engagées dans la cycloaddition [3+2] en présence de méthylèncyclobutane (**Tableau 4**).



Entrée	Aziridine	Rendement	Cycloadduit	Rendement
1	 50	73%	 54	66%
2	 55	72%	 56	65%
3	 57	57%	 58	60%
4	 59	77%	 60	69%

Tableau 4 : Cycloaddition à partir de différentes *N*-(sulfonyl) aziridines

4. b. Oléfines exocycliques et oléfines activées

L'objectif principal de ce projet consistant à synthétiser des composés azaspirocycliques, nous nous sommes essentiellement limités à des oléfines exocycliques. Nous avons réalisé les cycloadditions dans les conditions optimisées décrites précédemment à partir de 0,5 mmoles d'aziridine. Les résultats sont rassemblés sur la **Figure 12** ci-dessous.

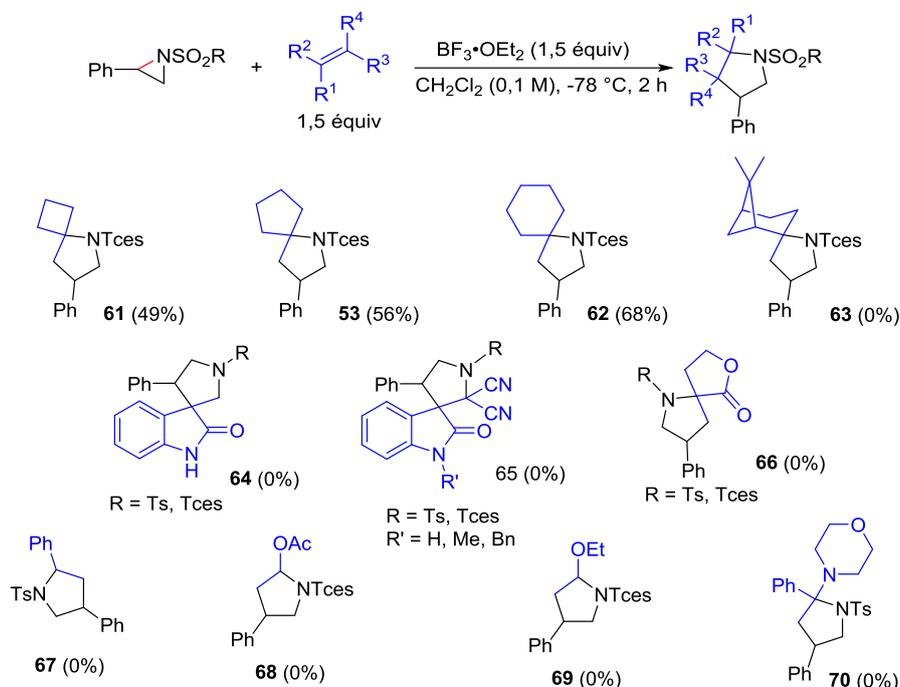


Figure 12 : Tentatives de cycloaddition [3+2] à partir de diverses oléfines

Les oléfines *exo gem*-disubstituées sont de bons dipolarophiles; ils permettent d'obtenir les dérivés azaspirocycliques correspondants avec des rendements allant de 49 à 68% (composés **53**, **61** et **62**). En effet, la présence d'une double liaison exocyclique contraint fortement le cycle et rend ce type de substrat très réactif. Nous pouvons remarquer que le rendement est d'autant plus important que la taille du cycle du méthylèncycloalcane est grande. La cyclisation conduisant à l'obtention de ces cycloadduits est probablement favorisée par l'effet Thorpe-Ingold, plus important dans le cas du dérivé du méthylèncyclohexane qu'avec celui du méthylèncyclobutane.

Bien que les rendements obtenus dans le cas des dérivés *N*-Tces soient plus faibles qu'avec les composés *N*-tosyles, ils présentent l'avantage d'être plus faciles à déprotéger.

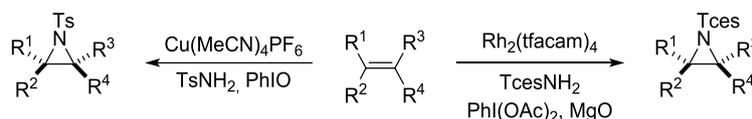
Aucune trace de produit de cycloaddition **63** n'a pu être observée dans le cas du β -pinène. Les dérivés de l'isatine protégée ou non ne réagissent pas dans les conditions classiques de cycloaddition [3+2], même après retour à température ambiante; seuls les substrats ont été récupérés. De même, le composé azaspirocyclique **66** dérivé de l' α -méthylène- γ -butyrolactone n'a pu être obtenu.

La réaction de cycloaddition dipolaire a également été tentée dans le cas d'oléfines mono et *gem*-disubstituées acycliques (styrène, acétate de vinyle, éther de vinyle, 4-(1-phénylvinyl)morpholine) et cela n'a pas permis d'obtenir les cycloadduits souhaités.

Le type d'oléfines exocycliques compatibles avec cette cycloaddition étant limité, nous avons essayé d'introduire la diversité moléculaire *via* l'aziridine de départ.

4. c. Aziridines bicycliques et diversément substituées

Dans un premier temps, nous avons engagé différents alcènes tels que des dérivés du styrène, le 2-vinylnaphtalène, le 1,2-dihydronaphtalène mais aussi des oléfines di- et trisubstituées dans la réaction d'aziridination; les résultats sont rassemblés dans le **Tableau 5**. Les systèmes catalytiques d'aziridination ont été choisis de manière à avoir les meilleurs rendements possibles. Ainsi, la synthèse des *N*-(sulfonyl)-aziridines a été réalisée *via* une catalyse à base de cuivre (cuivre (I)/iodosylbenzène) tandis que les *N*-(Tces)-aziridines ont été obtenues *via* une catalyse au rhodium ($\text{Rh}_2(\text{tfacam})_4/\text{PhI}(\text{OAc})_2$).



Entrée	Aziridine	Rendement	Entrée	Aziridine	Rendement
1	71	49%	6	76	0%
2	72	39%	7	77	0%
3	73	95%	8	78	60%*
4	74	0%	9	79	0%
5	75	0%			

*iminoiodane $\text{PhI}=\text{NTs}$ synthétisé préalablement

Tableau 5 : Synthèse de diverses aziridines

Nous remarquons que les conditions d'aziridination développées par l'équipe de Justin Du Bois ne sont pas compatibles avec les oléfines *gem*-disubstituées (entrées 4 à 7, **Tableau 5**). En revanche, les *N*-(Tces) aziridines dérivées du 2-vinylnaphtalène, du 1,2-dihydronaphtalène et du β -méthylstyrène ont été isolées avec des rendements satisfaisants allant de 39 à 95% (entrées 1 à 3, **Tableau 5**). D'autre part, l'aziridine dérivant de l' α -méthylène- γ -butyrolactone **78** a uniquement été obtenue dans le cas où l'iminoiodane avait été préalablement synthétisé (entrée 8, **Tableau 5**). De manière assez surprenante, la méthode de formation de l'iminoiodane *in situ* ne permet pas de l'obtenir. Les conditions classiques mises au point au laboratoire n'ont pas permis d'obtenir l'aziridine dérivant du 4-méthoxystyrène (entrée 9, **Tableau 5**). Dans l'optique d'étudier l'influence d'un substituant électrodonneur présent sur le noyau aromatique et l'effet de la substitution de l'aziridine sur la réaction de cycloaddition [3+2], nous avons essayé d'autres conditions dans le cas de l' α -méthylstyrène et du 4-méthoxystyrène.⁵⁷

Nous avons tenté de réaliser l'aziridination à partir de l'iminoiodane $\text{PhI}=\text{NNs}$ préformé dans les conditions développées par l'équipe de Müller (**Schéma 46**).²⁰ Dans ces conditions, la *N*-(nosyl)-2-phénylaziridine **59** a été isolée avec un rendement de 96% tandis qu'aucune trace de *N*-(nosyl)-2-(4-méthoxyphényl)aziridine **81** n'a pu être observée.

⁵⁷ Ceci sera développé dans la partie suivante (étude mécanistique par calculs DFT)

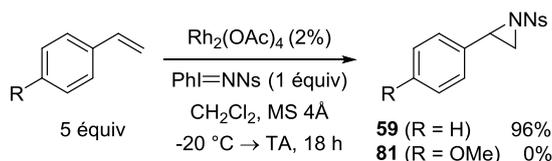


Schéma 46 : Tentatives d'aziridination à partir de l'iminoiodane PhINNs préformé

Nous avons alors pensé que l'aziridine **81** était trop instable et se dégradait très rapidement dans le milieu réactionnel. Aussi, nous avons tenté de développer une méthode monotope dans laquelle, une fois formée, elle serait piégée lors de l'ajout de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ et d'un bon dipolarophile tel que le méthylèncyclopentane. Nous avons essayé cela dans le cas de l'aziridine *N*-(nosyl)-2-phénylaziridine pour laquelle la version séquentielle en deux étapes (synthèse et cycloaddition [3+2]) avait déjà été validée (Schéma 47). Aucune trace de cycloadduit **82** n'a pu être observée; seule l'aziridine **59** a été isolée.

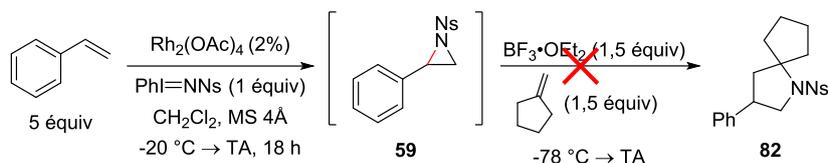
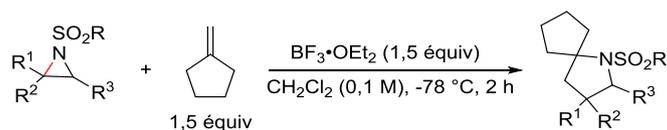


Schéma 47 : Tentative d'une séquence monotope aziridination-cycloaddition

Ces diverses tentatives montrent qu'il n'est pas facile de synthétiser des aziridines variées et convenablement substituées dans l'optique de les faire réagir en tant que dipôles 1,3 dans des réactions de cycloaddition [3+2].

Nous avons tout de même engagé les aziridines **71**, **72**, **73** et **78** dans les conditions de cycloaddition en présence de méthylèncyclopentane. Des rendements satisfaisants ont été obtenus sauf dans le cas de l'aziridine **78** qui n'a pas réagi (Tableau 6). L'aziridine **73-trans** conduit à l'obtention d'un mélange 1/1 de diastéréoisomères **85**. En revanche, l'azaspiroalcane **84-cis** est obtenu très majoritairement par rapport au produit *trans* (r.d. > 90/10) à partir de l'aziridine **72-cis**. Ceci n'est pas étonnant car le squelette du produit est du type bicyclic fusionné [5,6], favorable à des jonctions de cycle *cis*.



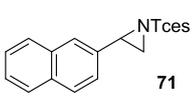
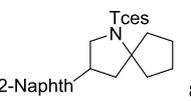
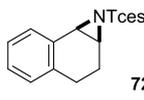
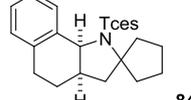
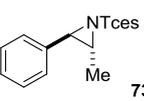
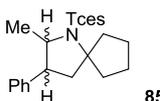
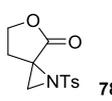
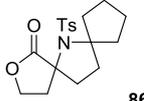
Entrée	Aziridine	Cycloadduit	Rendement
1	 71	 83	62%
2	 72	 84	69% r.d. > 90/10
3	 73	 85	70% r.d. = 50/50
4	 78	 86	0%

Tableau 6 : Cycloadditions [3+2] à partir d'aziridines variées

Dans un second temps, nous nous sommes également intéressés aux *N*-(sulfamoyl) aziridines bicycliques. Nous avons choisi de réaliser cette étude à partir de l'aziridine **90**. La possibilité de former un carbocation benzylique et la délocalisation possible de la charge négative sur la partie sulfamoyle sont *a priori* favorables à la formation d'un dipôle 1,3 (**Schéma 48**).

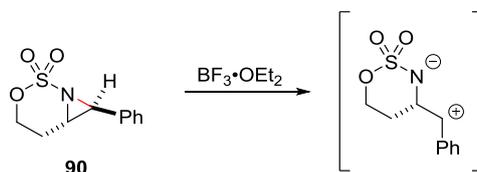


Schéma 48 : Stabilisation du dipôle 1,3 issu d'une *N*-(sulfamoyl) aziridine bicyclique

L'aziridine bicyclique **90** a été synthétisée en trois étapes à partir de l'acide *trans*-styrylacétique **87** (**Schéma 49**).

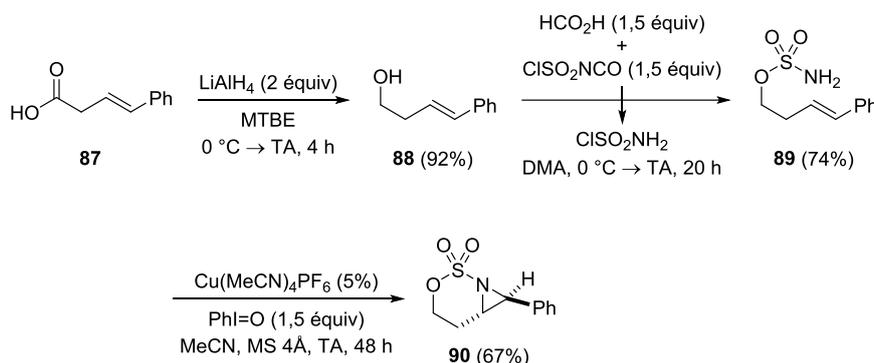


Schéma 49 : Synthèse de l'aziridine bicyclique **90**

La séquence commence par la réduction de l'acide carboxylique **87** pour former l'alcool **88** qui est ensuite transformé en sulfamate **89**. Ce dernier est alors engagé dans les conditions classiques d'aziridation intramoléculaire pour obtenir la *N*-(sulfamoyl) aziridine bicyclique **90-trans**.

Nous avons ensuite essayé de faire la cycloaddition [3+2] à partir de ce substrat en présence des méthylèncycloalcanes à quatre, cinq et six chaînons. Les cycloadduits correspondants ont été obtenus avec des rendements modestes, allant de 28 à 38% (**Schéma 50**). Dans les trois cas, un seul régioisomère a été formé et nous pouvons remarquer que la configuration *trans* de l'aziridine de départ a été partiellement transférée aux cycloadduits.

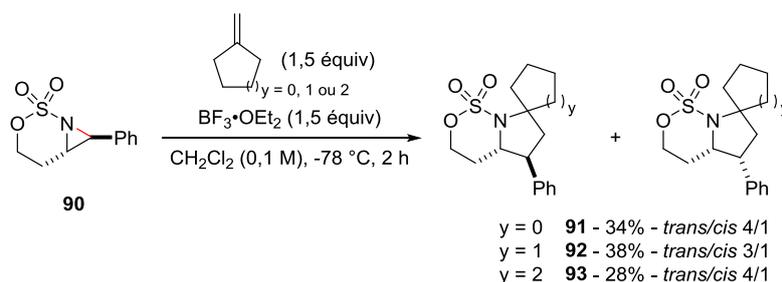


Schéma 50 : Synthèse de cycloadduits spiro tricycliques

Les structures des produits **92-trans** et **93-trans** ont été confirmées par l'obtention de clichés de diffraction des rayons X (**Figure 13**).

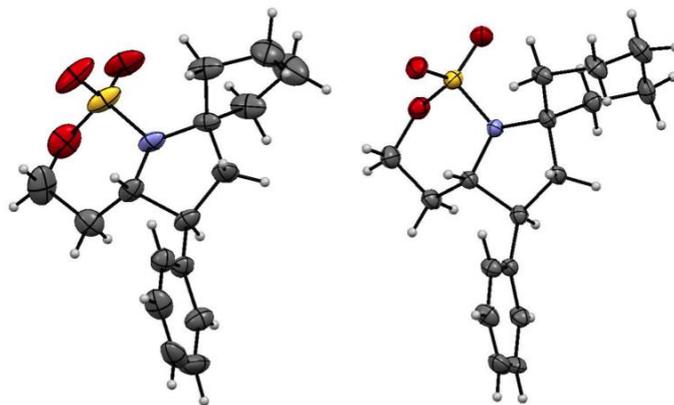


Figure 13 : Clichés de diffraction des rayons X des composés **92-trans** (à gauche) et **93-trans** (à droite)

Enfin, nous avons souhaité étendre la réaction de cycloaddition aux *N*-(Tces) azétidines.

4. d. Extension aux *N*-(Tces)-2-arylazétidines

Comme les *N*-(tosyl) phénylaziridines, le groupe de Mann a montré que la *N*-(tosyl)-2-phénylazétidine pouvait s'ouvrir en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ pour former un dipôle 1,4.⁵⁸ Ce dernier peut alors réagir avec des oléfines exocycliques pour former des composés azaspirocycliques [6,n].

L'accès aux *N*-(Tces)-2-arylazétidines peut se faire en deux étapes à partir du 1-bromo-3-arylpropane correspondant (Schéma 51).

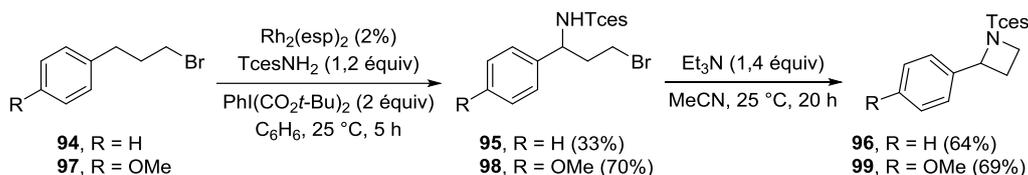


Schéma 51 : Synthèse de *N*-(Tces)-2-arylazétidines

Après une étape d'amination C-H benzylique, le sulfamate **95** cyclise pour former l'azétidine **96**. De même, à partir du 1-bromo-3-(4-méthoxyphényl)propane **97**, nous avons synthétisé l'azétidine **99**.

Une fois synthétisées, ces deux azétidines ont été engagées dans les conditions de cycloaddition en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (Schéma 52).

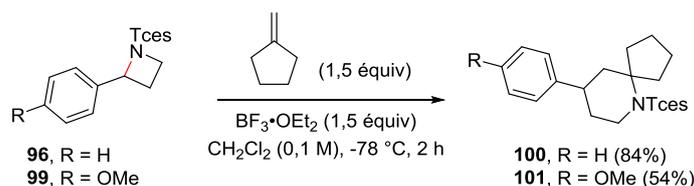


Schéma 52 : Cycloadditions [4+2] à partir de *N*-(Tces)-2-arylazétidines

Les produits de cycloaddition [4+2] **100** et **101** ont été isolés respectivement avec des rendements de 84 et 54%. La présence d'un groupe électrodonneur tel qu'un méthoxy en *para* sur le noyau aromatique de l'azétidine ne permet pas d'améliorer le rendement de la réaction. Ces exemples montrent que la réaction de cycloaddition [3+2] est transposable aux *N*-(Tces) phénylazétidines.

Après avoir étudié le champ d'application de cette réaction de cycloaddition, nous nous sommes focalisés sur la déprotection des azaspiroalcanes obtenus.

⁵⁸ Ungureanu, I.; Klotz, P.; Schoenfelder, A.; Mann, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6087-6091.

5. Déprotection des *N*-(Tces) azaspiroalcanes

Comme l'a indiqué Ioana Ungureanu dans son manuscrit, il n'est pas toujours aisé de déprotéger les cycloadduits *N*-(tosyl) cycloadduits.⁵⁹ Les groupes protecteurs de type sulfamoyl sont connus pour être facile à enlever dans des conditions douces. Les conditions mises au point par Barrett *et al.* ont notamment été appliquées par l'équipe de Du Bois pour déprotéger les produits issus des *N*-(Tces) aziridines.^{23,60} Nous avons également mis en œuvre ces conditions opératoires pour déprotéger les *N*-(Tces) spiroalcanes synthétisés. Les dérivés déprotégés isolés sous forme de chlorures n'ont pas pu être séparés de l'excès de chlorure d'ammonium utilisé dans l'étape de déprotection. Nous avons donc préféré les piéger en présence de chlorure d'acyle ou de benzoyl (Schéma 53). Les azaspiroalcanes **60** et **62** ont ainsi pu être transformés respectivement en **102** et **103** avec des rendements de 50 et 59%.

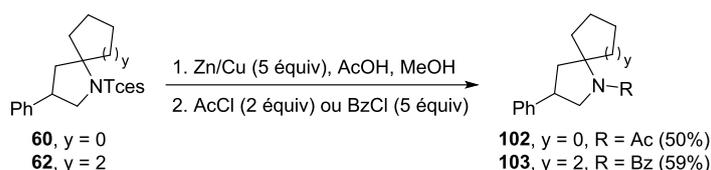


Schéma 53 : Déprotection des *N*-(Tces) azaspiroalcanes

Après s'être intéressés à la déprotection des cycloadduits, nous nous sommes alors demandés s'il était possible de développer une version diastéréosélective de cette cycloaddition [3+2].

6. Vers une version diastéréosélective

Dans l'optique de rendre la cycloaddition diastéréosélective, nous avons essayé d'induire cette sélectivité *via* un groupe protecteur chiral.

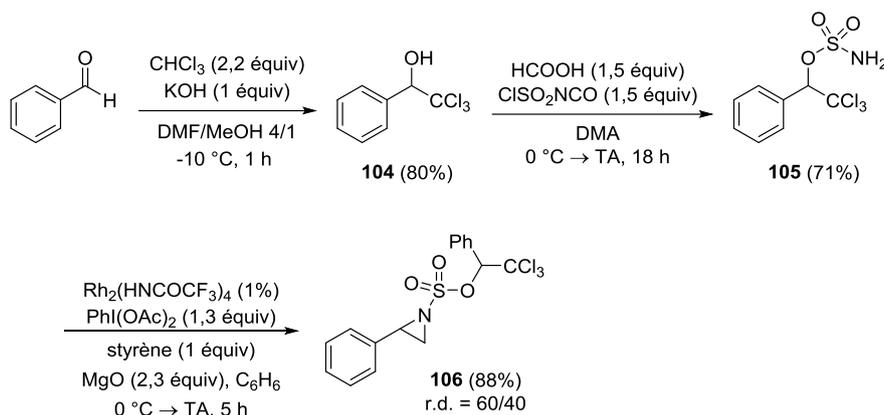
6. a. Cycloadditions à partir d'une *N*-(sulfamoyl) aziridine chirale

Dans un premier temps, nous avons décidé de synthétiser l'aziridine **106** dérivant du 2,2,2-trichloro-1-phényléthyl sulfamate; l'objectif étant de voir si le centre asymétrique de la partie sulfamoyl permettait d'induire une sélectivité lors de la cycloaddition [3+2] avec un méthylèncycloalcane.

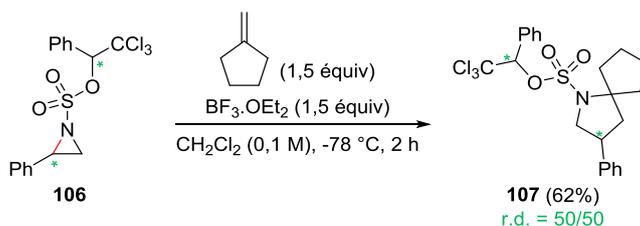
L'aziridine **106** a été obtenue en trois étapes à partir du benzaldéhyde (Schéma 54). En présence de chloroforme et de potasse méthanolique, le trichloroalcool **104** a été obtenu avec un rendement de 80%. Après sulfamoylation et aziridination, le composé désiré **106** a été isolé avec un rendement de 62% et un rapport diastéréoisomérique de 60/40.

⁵⁹ Ungureanu, I. La réactivité des aziridines et azétidines revisitée. Université Strasbourg I - Louis Pasteur, **2000**.

⁶⁰ Barrett, A. G. M.; Betts, M. J.; Fenwick, A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 169-175.

Schéma 54 : Préparation de la *N*-(sulfamoyl) aziridine chirale **106**

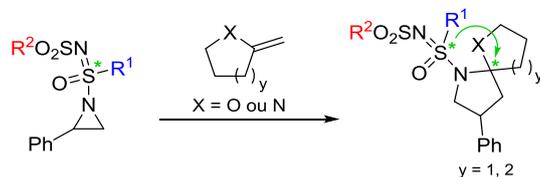
La réaction avec le méthylèncyclopentane en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ a permis de former le cycloadduit **107** avec un rendement de 62% (Schéma 55). Le produit a été obtenu sous forme d'un mélange équimolaire des deux diastéréoisomères (plus leurs énantiomères). Ainsi, le centre asymétrique présent sur la partie sulfamoyl n'a pas permis d'induire une quelconque diastéréosélectivité lors de la cycloaddition [3+2]. L'absence de transfert de chiralité de la partie sulfamoyl vers l'atome de carbone asymétrique du composé spiro est probablement due à l'éloignement spatial de ces deux centres stéréogènes.

Schéma 55 : Première tentative d'induction asymétrique à partir d'une *N*-(sulfamoyl) aziridine chirale

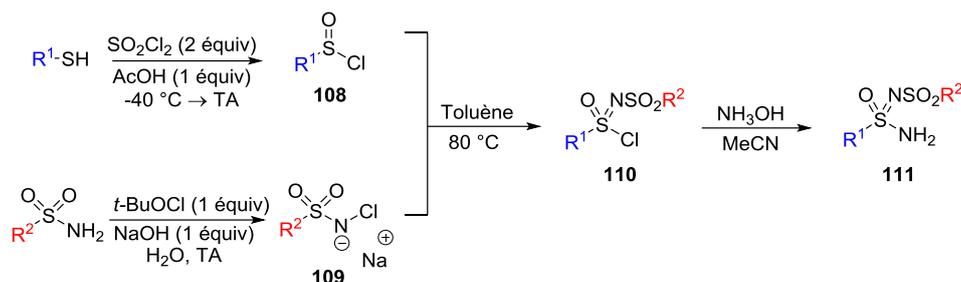
Nous avons alors envisagé d'exploiter la chiralité des *N*-(sulfonimidoyl) aziridines afin de contrôler la diastéréosélectivité faciale lors de la cycloaddition.

6. b. Cycloadditions à partir d'une *N*-(sulfonimidoyl) aziridine

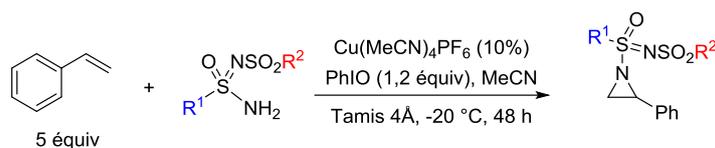
Nous nous sommes intéressés au transfert de chiralité de l'atome de soufre vers le carbone quaternaire de la jonction des cycles spiro formés lors des cycloadditions [3+2] (Schéma 56).

Schéma 56 : Transfert de chiralité à partir d'une *N*-(sulfonimidoyl) aziridine

Dans un premier temps, nous avons synthétisé différents sulfonimidamides en deux étapes à partir du chlorure de sulfinyle **108** et de la chloramine **109** correspondants (Schéma 57) afin de pouvoir évaluer à la fois l'influence de l'encombrement stérique mais aussi l'effet électroattracteur plus ou moins important du groupe sulfonimidoyl dans la réaction de cycloaddition.


Schéma 57 : Méthode de préparation d'un sulfonimidamide

Nous avons ensuite engagé ces substrats dans les conditions classiques d'aziridination développées au laboratoire;²⁶ les résultats sont rassemblés dans le **Tableau 7**.

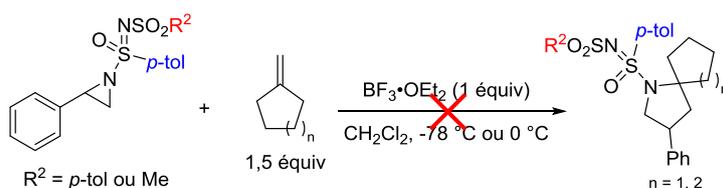


Entrée	Sulfonimidamide	Rendement	Aziridine	Rendement
1	 112	23%	 113	78%
2	 (±) 114	32%	 115	75%
3	 (±) 116	0%		

Tableau 7 : Synthèse de différents sulfonimidamides et aziridines

Nous remarquons que les sulfonimidamides *p*-tolyle, tosylo et mésyle (entrées 1 et 2, **Tableau 7**) sont obtenus avec des rendements satisfaisants alors que le sulfonimidamide éthyle, mésyle n'a pas pu être obtenu (entrée 3, **Tableau 7**); en fin de séquence, seul de l'éthylsulfonamide a été récupéré. Les aziridines **113** et **115** dérivées du styrène ont ensuite pu être obtenues avec des bons rendements.

Une fois ces *N*-(sulfonimidoyl) aziridines synthétisées, nous avons décidé de les engager dans la réaction test en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ et de méthylèncyclopentane afin de s'assurer qu'elles étaient bien compatibles avec la réaction de cycloaddition étudiée. La réaction a été menée à différentes températures sans qu'aucune trace de produit de cycloaddition n'ait pu être identifiée (**Schéma 58**).


Schéma 58 : Tentatives de cycloaddition à partir de différentes *N*-(sulfonimidoyl) aziridines

De plus, l'utilisation d'un excès d'acide de Lewis (5 équivalents) n'a également pas permis d'obtenir le cycloadduit attendu (**Schéma 59**).

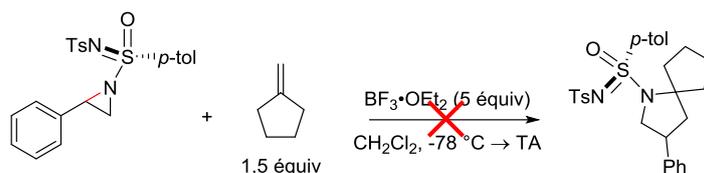


Schéma 59 : Essai de cycloaddition en présence d'un excès de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

Nous avons ensuite essayé de remplacer l'oléfine exocyclique par le phénylméthylacétylène, autre excellent dipolarophile tout en faisant varier la nature de l'acide de Lewis mis en jeu (**Schéma 60**). Le produit de cycloaddition n'a là aussi jamais pu être observé.

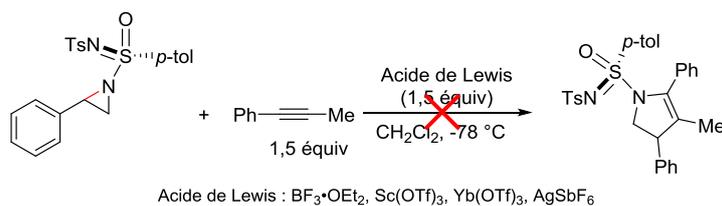


Schéma 60 : Tentative de cycloaddition avec le phénylméthylacétylène

Compte tenu des nombreuses difficultés rencontrées avec les *N*-(sulfonimidoyl) aziridines, nous avons décidé de réaliser des calculs théoriques afin de mieux comprendre cette cycloaddition et pouvoir orienter nos futurs essais expérimentaux.

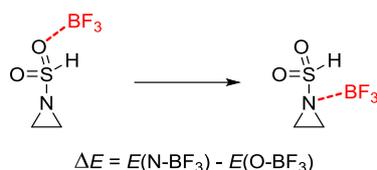
III. Étude mécanistique par calculs DFT

Afin de mieux comprendre les résultats expérimentaux obtenus pour cette réaction de cycloaddition [3+2], une étude théorique par calculs DFT a été réalisée. L'intégralité des calculs a été réalisée par Raymond Grüber sous la direction de Paul Fleurat-Lessard à l'ENS de Lyon.

1. Objectifs de l'étude et choix de la méthode de calcul

Une des premières questions concerne le mécanisme de la réaction : cette cycloaddition admet-elle un intermédiaire de type dipôle 1,3 ou bien s'agit-il d'un mécanisme concerté ? Ce point est déterminant dans l'optique de contrôler la stéréosélectivité de la réaction. Afin de répondre à cette question nous avons étudié la complexation de l'aziridine par un acide de Lewis puis l'approche d'une oléfine exocyclique. Par ailleurs, nous avons mené une étude comparative concernant l'ouverture des *N*-(tosyl) et *N*-(Tces)phénylaziridines afin de mieux comprendre l'influence du groupe protecteur.

L'étude du mécanisme a été menée à l'aide de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). Afin de décrire au mieux la réaction étudiée, nous avons testé différentes fonctionnelles sur des molécules modèles comportant une liaison O-BF₃ et N-BF₃ (**Figure 14**).

**Figure 14 : Molécules modèles utilisées pour tester les fonctionnelles**

Afin d'avoir une différence énergétique de référence, nous avons opté pour la méthode post-Hartree Fock hautement corrélée CCSD(T) avec comme base d'orbitales 6-311++G(d,p). Les calculs devant être réalisés dans un temps raisonnable, nous avons choisi pour toutes les fonctionnelles la base d'orbitales 6-31+G(d) et pour les méthodes incluant la corrélation de type MP2 (méthode double hybride), nous avons pris une base plus étoffée aug-cc-pVTZ. Les résultats des tests de fonctionnelles sont rassemblés dans le **Tableau 8**.

Fonctionnelle	PBE	PW91	M06-L	B3LYP	PBE0	M06	B1B95
ΔE (kcal/mol)	-9.1	-9.0	-9.3	-7.0	-8.0	-8.1	-7.7

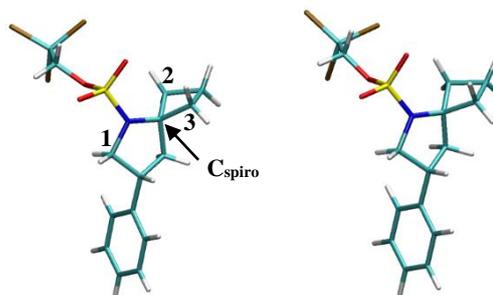
Fonctionnelle	M06-2X	CAM-B3LYP	ω B97X-D	HSE06	B2PLYP	B2PLYP-D
ΔE (kcal/mol)	-7.7	-6.7	-8.8	-7.9	-7.5	-9.1

Tableau 8 : Résultats des tests des fonctionnelles

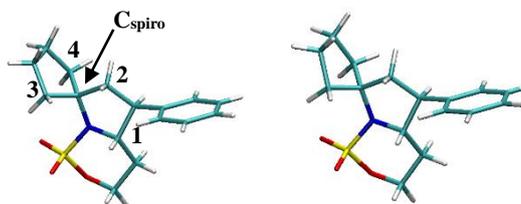
En utilisant les géométries issues de l'optimisation avec la fonctionnelle B2PLYPD, des calculs simple point MP2/aug-cc-pVTZ et CCSD(T)/6-311++G(d,p) ont été effectués. Nous avons trouvé une différence d'énergie de respectivement -9,0 et -9,9 kcal/mol en bon accord avec les résultats en B2PLYP-D. Nous remarquons alors que les fonctionnelles PBE et PW91 ainsi que M06-L donnent des résultats satisfaisants. Les fonctionnelles incluant de l'échange exact (B3LYP, PBE0, M06, B1B95 et M06-2X) et à séparation de portée (CAM-B3LYP, ω B97X-D et HSE06) ne donnent pas des résultats aussi bons à l'exception de ω B97X-D.

Outre la complexation de l'acide de Lewis sur la molécule, nous souhaitons également étudier dans le mécanisme la formation d'un intermédiaire 1,3-dipolaire; un bon traitement de la séparation des charges est donc indispensable. Ceci nécessite une fonctionnelle à séparation de portée et il faut inclure la dispersion de manière explicite. C'est pourquoi dans la suite nous avons choisi la méthode ω B97X-D pour l'étude du mécanisme. De plus, nous avons décidé d'utiliser un solvant implicite de type PCM (dichlorométhane). Par la suite, toutes les énergies seront données corrigées de l'énergie de vibration $E+ZPE$. La réaction se déroulant en phase liquide, nous n'avons pas tenu compte des termes entropiques qui sont, en général, surestimés pour les réactions bimoléculaires en phase condensée.

Enfin, nous avons validé notre approche en réalisant sur des cas concrets l'optimisation des géométries des cycloadduits **61** et **92**. Les structures RX (à gauche) et optimisées en DFT (à droite) sont représentées et les paramètres correspondants (longueurs et angle de liaison) sont rassemblés dans le **Tableau 9** et le **Tableau 10**. Dans les deux cas étudiés, les géométries sont très similaires; ceci permet alors de valider le choix de la méthode de calcul.



Paramètre	RX	DFT
Liaison C ₁ -N	1,49 Å	1,48 Å
Liaison C _{spiro} -N	1,49 Å	1,49 Å
Liaison C _{spiro} -C ₂	1,54 Å	1,55 Å
Liaison C _{spiro} -C ₃	1,55 Å	1,54 Å
Angle C ₂ -C _{spiro} -C ₃	89°	89°

Tableau 9 : Optimisation de la géométrie du cycloadduit *N*-Tces 61

Paramètre	RX	DFT
Liaison C ₁ -N	1,50 Å	1,49 Å
Liaison C _{spiro} -N	1,48 Å	1,48 Å
Liaison C _{spiro} -C ₂	1,55 Å	1,55 Å
Liaison C _{spiro} -C ₃	1,55 Å	1,54 Å
Liaison C _{spiro} -C ₄	1,53 Å	1,54 Å
Angle C ₃ -C _{spiro} -C ₄	102°	102°

Tableau 10 : Optimisation de la géométrie du cycloadduit 92

2. Ouverture de la *N*-(tosyl)phénylaziridine

Le criblage des acides de Lewis a mis en évidence le rôle crucial de BF₃·OEt₂. Tout d'abord, nous avons commencé par étudier la complexation de l'acide de Lewis sur la *N*-(tosyl)phénylaziridine. Par la suite, tous les intermédiaires portant un groupe tosylé sur l'atome d'azote seront numérotés par (**X-s**).

2. a. Complexation de l'acide de Lewis

La première étape du mécanisme de la cycloaddition [3+2] étudiée est la complexation d'une molécule de BF₃ sur l'aziridine, acide de Lewis favorisant la rupture de la liaison C-N de l'aziridine en vue de la cycloaddition. *A priori*, la *N*-(tosyl)phénylaziridine **50** présente deux sites de complexation pour la molécule de BF₃ : l'atome d'azote ou un atome d'oxygène du groupe sulfonyle. Les calculs réalisés révèlent que le complexe N-BF₃ (**IIbis-s**) est plus stable que le complexe O-BF₃; la différence énergétique étant de l'ordre de 3 kcal/mol (**Figure 15**). Ainsi, la première étape de la réaction est la formation du complexe (**II-s**) où la molécule d'éther Et₂O reste en interaction

avec l'aziridine, permettant un très léger gain énergétique de 0,1 kcal/mol. En effet, en l'absence d'interaction avec la molécule d'éther diéthylique, la formation du complexe N-BF₃ (**IIbis-s**) est défavorable : la barrière énergétique à franchir est de 4,7 kcal/mol. Ceci peut s'expliquer par la très faible stabilisation de l'éther par le dichlorométhane (solvant de la réaction). De plus, lors de l'élongation de la liaison C-N du complexe (**IIbis-s**) en l'absence d'éther diéthylique, aucun dipôle 1,3 n'a pu être observé.

Néanmoins, les calculs théoriques ont montré qu'il était possible de former le dipôle 1,3 (**IVbis-s**) stabilisé par deux molécules de BF₃. La complexation de l'espèce (**IIbis-s**) par une deuxième molécule de BF₃ nécessite un apport énergétique important (14,3 kcal/mol) car la formation de la liaison O-BF₃ ne permet pas de compenser la rupture de la liaison Et₂O-BF₃ (21,9 kcal/mol). L'énergie de complexation du deuxième équivalent de BF₃ nécessaire à la formation de l'espèce (**IIbis-s**) est beaucoup plus élevée que l'énergie de complexation du premier équivalent. Ceci est dû à l'effet attracteur de la première molécule de BF₃ déjà liée à l'atome d'azote qui appauvrit l'atome d'oxygène.

D'autre part, l'interaction entre le complexe (**II-s**) avec la molécule d'éther diéthylique est plus forte qu'avec le dichlorométhane (solvant de la réaction). En effet, ceci peut notamment s'expliquer par la présence des doublets non liants de l'atome d'oxygène de la molécule d'éther, susceptibles de stabiliser le carbocation formé intermédiairement.

La différence énergétique entre les deux états de transition envisageables (**II-s-TS**) et (**IIIbis-s-TS**) lors de l'ouverture de l'aziridine **50** est de l'ordre de 15 kcal/mol en faveur de l'ouverture assistée par une molécule de BF₃·OEt₂. Ainsi, l'espèce formée intermédiairement est très probablement le dipôle 1,3 (**III-s**); l'énergie d'activation est de 9,5 kcal/mol (barrière franchissable à -78 °C).

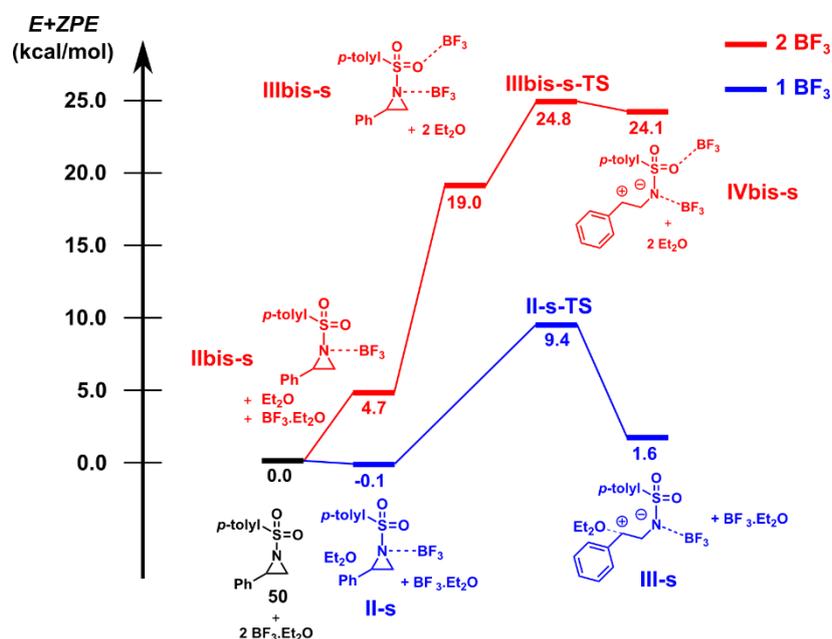


Figure 15 : Profil réactionnel de la formation du dipôle 1,3

L'absence de conversion dans le cas de différents activateurs trifluorés nous a incités à étudier l'influence de la nature de l'acide de Lewis mis en jeu lors de la formation du dipôle 1,3.

2. b. Influence de l'acide de Lewis

Expérimentalement, nous avons essayé de réaliser la cycloaddition [3+2] en présence d' AlF_3 , InF_3 , ScF_3 et de GaF_3 . D'un point de vue théorique, nous nous limiterons à l'étude de la formation du dipôle 1,3 en présence de trifluorure d'aluminium.

De manière assez surprenante, le trifluorure d'aluminium AlF_3 n'a pas permis d'obtenir le produit de cycloaddition souhaité alors qu'il est connu pour être un meilleur acide de Lewis que le trifluorure de bore.⁶¹ Contrairement au $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, les espèces trifluorées testées (AlF_3 , InF_3 , ScF_3 , GaF_3) sont des solides, non complexées avec une molécule d'éther. Comme nous l'avons fait précédemment dans le cas du $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, nous avons réalisé les calculs pour la formation du dipôle 1,3 en présence d'une et de deux molécules d' AlF_3 .

Aucun intermédiaire stable n'a pu être mis en évidence lors de l'élongation de la liaison C-N de l'aziridine complexée par une molécule d' AlF_3 . En effet, deux molécules d' AlF_3 sont nécessaires pour observer la formation d'un dipôle 1,3 correspondant (**Figure 16**). La barrière énergétique à franchir pour ouvrir la *N*-(tosyl)phénylaziridine **50** est de 4,8 kcal/mol, valeur bien plus faible que dans le cas de la complexation avec deux molécules de BF_3 (24,8 kcal/mol). Cependant, compte tenu de la très faible solubilité du trifluorure d'aluminium dans le dichlorométhane, il est peu probable que deux équivalents soient en solution.⁶² Ceci pourrait expliquer qu'aucune trace de cycloadduit n'ait été observée lorsque la réaction a été réalisée en présence d' AlF_3 .

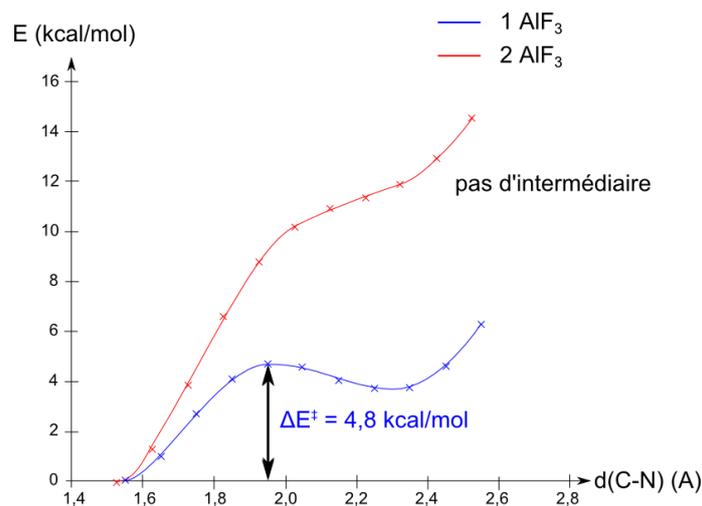


Figure 16 : Ouverture de la *N*-(tosyl)phénylaziridine en présence d' AlF_3

Par la suite, nous avons également modélisé l'ouverture de la *N*-(Tces)phénylaziridine **52** afin de mieux appréhender l'influence du substituant de l'atome d'azote de l'aziridine lors de l'ouverture de cette dernière. Nous avons mené une étude théorique comparative de l'ouverture des aziridines *N*-(tosyl) et *N*-(Tces)phénylaziridines afin de mieux comprendre les résultats expérimentaux.

2. c. Comparaison avec la *N*-(Tces)phénylaziridine

Expérimentalement, nous avons constaté que le substituant présent sur l'atome d'azote de l'aziridine n'avait quasiment pas d'effet sur la réaction de cycloaddition. Afin de mieux comprendre l'influence du groupe protecteur, nous avons réalisé une étude théorique comparative concernant l'ouverture des *N*-(tosyl) et *N*-(Tces)phénylaziridines. Nous admettons que la formation du dipôle 1,3 est l'étape cinétiquement déterminante

⁶¹ Branchadell, V.; Sbai, A.; Oliva, A. *The Journal of Physical Chemistry* **1995**, *99*, 6472-6476.

⁶² Kemnitz, E.; Rüdiger, S., *Functionalized Inorganic Fluorides*. John Wiley & Sons: **2010**, 72.

de cette réaction.⁶³ Aussi, nous nous focaliserons uniquement sur l'ouverture des aziridines. Tous les intermédiaires portant un groupe Tces sur l'atome d'azote seront numérotés par (**X-Tces**). Les profils énergétiques pour l'ouverture des *N*-(tosyl) et *N*-(Tces)phénylaziridines sont représentés sur la **Figure 17**.

Tout d'abord, nous pouvons constater que la complexation d'une molécule de BF₃ sur la *N*-(Tces)aziridine **52** est moins favorable que dans le cas de la *N*-(tosyl)aziridine **50**. Ceci est dû aux effets inductifs attracteurs des trois atomes de chlore du groupe Tces qui rendent l'atome d'azote moins nucléophile. Toutefois, le groupe Tces étant plus attracteur que le groupe tosylo, il est plus facile de rompre la liaison C-N dans l'intermédiaire (**II-Tces**) que dans (**II-s**) : la différence entre ces deux barrières énergétiques est de 2,7 kcal/mol.

Compte tenu de ces coûts énergétiques opposés (complexation et rupture de la liaison C-N), les deux états de transition respectifs (**II-Tces-TS**) et (**II-s-TS**) se situent à des niveaux énergétiques très proches; ils sont quasiment dégénérés.

Enfin, nous pouvons remarquer que le dipôle 1,3 (**III-Tces**) est plus stable que l'analogue tosylo (**III-s**) de 4,0 kcal/mol; ceci est une conséquence de l'effet attracteur plus important du groupe Tces. Ainsi, la formation de l'intermédiaire (**III-Tces**) est exothermique (-2,4 kcal/mol) tandis que l'obtention du dipôle 1,3 (**III-s**) est endothermique (1,6 kcal/mol).

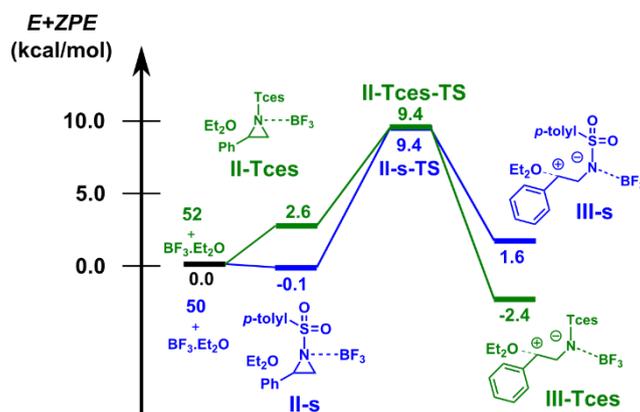


Figure 17 : Comparaison entre la formation des dipôles 1,3 (**III-s**) et (**III-Tces**)

Nous terminerons cette étude théorique par la modélisation de l'approche de l'oléfine en nous intéressant notamment à l'ordre de formation des liaisons C-C et C-N.

3. Cycloaddition [3+2] en présence d'une oléfine

La deuxième étape de la réaction concerne la cycloaddition entre une oléfine et le dipôle 1,3 préalablement formé lors de l'activation par un acide de Lewis. Ce processus peut se faire a priori soit de manière concertée avec la formation simultanée des liaisons C-C et C-N soit en deux étapes.

3. a. Approche orbitalaire

L'oléfine réagissant en tant que nucléophile et le dipôle 1,3 en tant qu'électrophile, nous nous limiterons à l'étude des interactions HOMO (oléfine)-LUMO (dipôle (**III-s**)). Nous remarquons que la LUMO de l'intermédiaire (**III-s**) représentée sur la **Figure 18** est quasi exclusivement développée sur l'atome de carbone du dipôle 1,3 (coefficient quasi nul sur l'atome d'azote). De plus, nous pouvons remarquer que la HOMO du

⁶³ Ceci est confirmé par la deuxième partie du profil réactionnel *via* les calculs théoriques réalisés pour la cycloaddition [3+2] avec méthylèncyclobutane.

méthylèncyclobutane présente le plus gros coefficient sur l'atome de carbone exocyclique. Cette réaction conduit à un seul et unique produit, résultant du recouvrement maximal des orbitales; elle est régiosélective. Ainsi, la cycloaddition se fait alors de manière séquentielle; la liaison $C_{\text{dipôle } 1,3}-C_{\text{exocyclique}}$ est la première à se former.



Figure 18 : LUMO du dipôle 1,3 (III-s) et HOMO du méthylèncyclobutane

Nous nous sommes ensuite concentrés sur le profil réactionnel de la cycloaddition [3+2] à partir du dipôle 1,3 préalablement formé.

3. b. Profil réactionnel

La deuxième partie du profil réactionnel de la réaction a été calculée en prenant comme oléfine modèle le méthylèncyclobutane, comme représenté sur la **Figure 19**.

La formation de la liaison C-C lors du passage de l'intermédiaire (IV-s) au dérivé (V-s) au cours de laquelle la molécule d'éther diéthylique est remplacée par le méthylèncyclobutane nécessite l'apport de 9,0 kcal/mol. La fermeture du cycle à cinq chaînons (passage de (V-s) à (VI-s)) se fait spontanément, sans aucune barrière énergétique à franchir. La décomplexation de la molécule de BF_3 sur l'atome d'azote s'accompagne de la complexation avec la molécule d'éther diéthylique; elle permet d'obtenir le cycloadduit (VII-s) avec un gain de 0,8 kcal/mol.

Nous remarquons sur ce profil réactionnel que le gain énergétique global de la cycloaddition est relativement important (42,5 kcal/mol). Ceci peut s'expliquer par la formation des deux nouvelles liaisons C-C et C-N s'accompagnant de la disparition des tensions importantes liées à la double liaison exocyclique.

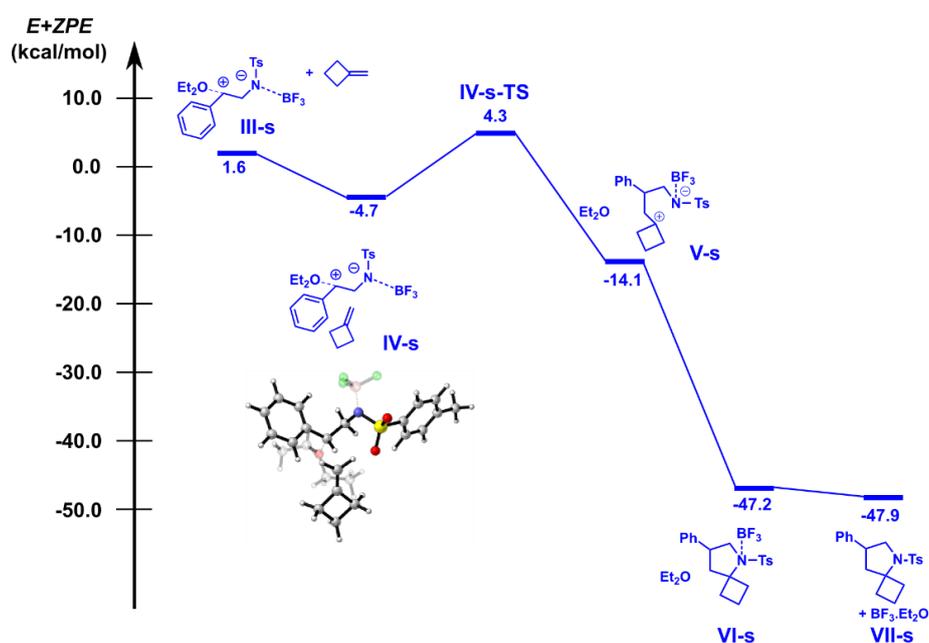


Figure 19 : Cycloaddition du méthylèncyclobutane sur le dipôle 1,3 (III-s)

Ainsi, l'étape de cycloaddition constitue la force motrice de la réaction alors que l'étape cinétiquement déterminante est la formation du dipôle 1,3 (**III-s**). L'étude mécanistique de la réaction par des calculs DFT a permis de mettre en évidence la formation d'un intermédiaire dipolaire 1,3. Le passage par un intermédiaire de type carbocation restreint fortement les possibilités en terme de transfert de chiralité de l'aziridine vers le cycloadduit.

IV. Conclusion

Les aziridines sont des petites molécules très réactives pouvant notamment être engagées dans des réactions de cycloaddition afin de synthétiser des azaspiroalcanes.

Lors de cette étude méthodologique, nous avons pu mettre en évidence le rôle crucial joué par le trifluorure de bore en tant qu'acide de Lewis dans la cycloaddition [3+2] entre une aziridine *N*-protégée et une oléfine exocyclique (**Schéma 61**).

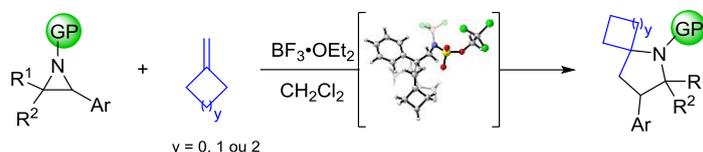


Schéma 61 : Synthèse d'azaspiroalcanes par cycloaddition [3+2]

Nous nous sommes intéressés à la tolérance de cette cycloaddition vis-à-vis du groupe protecteur présent sur l'atome d'azote de l'aziridine. Les rendements se sont avérés être du même ordre de grandeur que le substituant soit un groupe sulfonyle ou un sulfamoyle. Les cycloadduits *N*-Tces ayant pu être déprotégés dans des conditions douces avec des rendements corrects, nous avons poursuivi l'étude avec des *N*-(Tces) aziridines.

Nous avons ensuite étudié les limites de cette réaction en faisant varier la nature de l'alcène exocyclique mais aussi en engageant des aziridines diversement substituées afin d'obtenir une librairie variée de composés spiro (**Figure 20**). La faible disponibilité des oléfines exocycliques ainsi que les difficultés de préparation des *N*-(Tces) aziridines ont considérablement limité le champ d'application. Toutefois, il est à noter que cette réaction est compatible avec des *N*-(sulfamoyl) aziridines bicycliques, permettant ainsi d'accéder rapidement à des squelettes tricycliques originaux de type spiro. De plus, nous avons montré qu'il était possible d'étendre cette réactivité aux *N*-(Tces) azétidines, conduisant alors à des azaspiroalcanes [5.*n*].

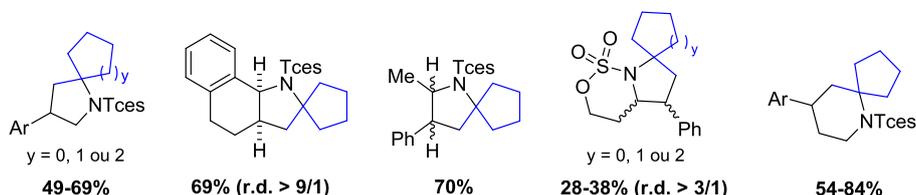
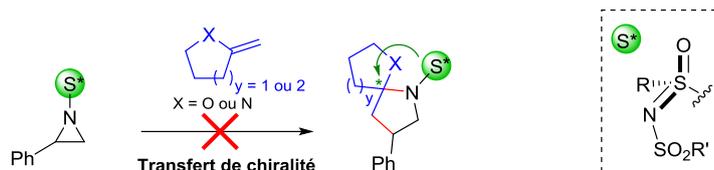
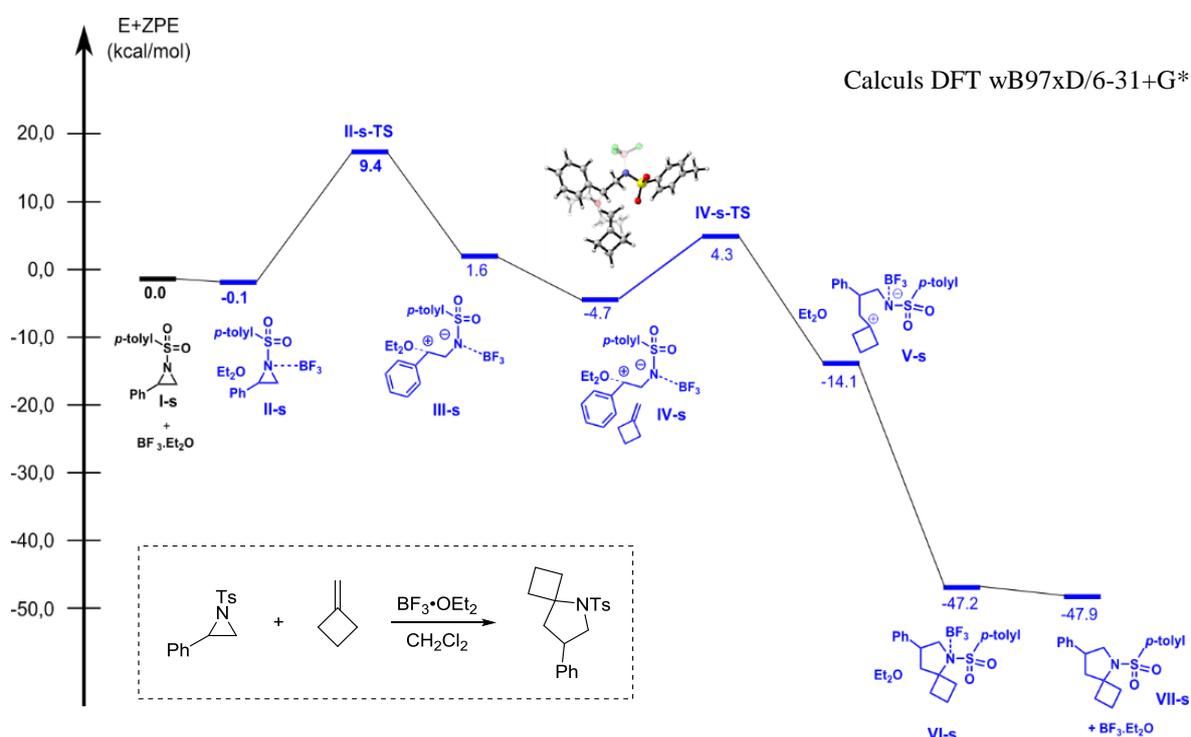


Figure 20 : Diversité des composés spiro synthétisés

Par ailleurs, nous avons essayé de mettre au point une version diastéréosélective de la réaction de cycloaddition [3+2] en exploitant la présence de centres asymétriques sur le groupe protecteur de l'atome d'azote de l'aziridine (atomes de carbone ou de soufre). À ce jour, aucun transfert de chiralité n'a pu être réalisé avec succès à partir de *N*-(sulfamoyl) aziridines. De plus, les *N*-(sulfonimidoyl) aziridines semblent être incompatibles avec la réaction de cycloaddition étudiée (**Schéma 62**).

Schéma 62 : Cycloaddition [3+2] à partir de *N*-(sulfonimidoyl) aziridines

Enfin, l'étude théorique nous a permis d'approfondir nos connaissances sur cette réaction et d'expliquer un certain nombre de résultats expérimentaux assez surprenants à première vue. De plus, les calculs DFT ont montré que cette cycloaddition se faisait en deux temps : l'ouverture de l'aziridine conduit tout d'abord à l'obtention d'un intermédiaire dipolaire 1,3 plan puis la cycloaddition [3+2] avec l'oléfine a lieu (**Figure 21**). L'étape cinétiquement déterminante de la réaction s'est avérée être la formation du dipôle 1,3 alors que l'étape de fermeture du cycle à cinq chaînons constitue la force motrice de la réaction. Le passage par un intermédiaire plan de type carbocation limite considérablement les possibilités de contrôle de la stéréosélectivité de la réaction *via* des transferts de chiralité à partir de l'aziridine de départ.

Figure 21 : Profil réactionnel de la réaction de cycloaddition [3+2] à partir de la *N*-(tosyl)phénylaziridine

CHAPITRE 2 :

Synthèse totale de la pactamycine et
d'analogues

I. Structure et Propriétés biologiques

1. Découverte de la pactamycine et de ses dérivés

La pactamycine a été isolée pour la première fois en 1961 par fermentation de *streptomyces pactum var pactum* par Bhuyan et Argoudelis.⁶⁴ Connue pour ses propriétés antitumorales, elle s'est également distinguée par son activité antibiotique remarquable. Ce n'est qu'en 1970 qu'une première structure a été proposée pour la pactamycine par P. Wiley *et al.* suite à leurs travaux de dégradation chimique (**Figure 22**).⁶⁵

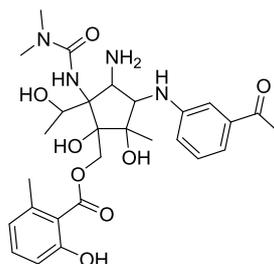


Figure 22 : Première structure proposée pour la pactamycine

Deux ans plus tard, la véritable structure ainsi que la stéréochimie relative des centres stéréogènes de la pactamycine ont été déterminées par D. J. Duchamp lors de l'étude cristallographique de l'un de ses dérivés (**Figure 23**).⁶⁶ En 1978, le premier spectre ¹³C de la structure révisée de la pactamycine entièrement attribué a été publié.⁶⁷

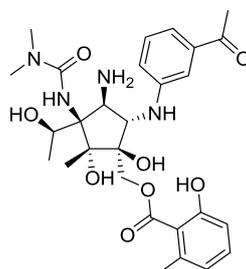


Figure 23 : Structure exacte de la pactamycine

La pactamycine fait partie des aminocyclopentitols les plus densément fonctionnalisés.⁶⁸ Bien que peu présents à l'état naturel, les aminocyclopentitols possèdent une structure unique et des activités biologiques généralement très intéressantes. Certains composés de cette famille tels que la Tréhalamine, la (-)-Allosamizoline, la Mannostatine A et l'Aristéromycine, métabolites des *streptomyces*, ont fait l'objet d'études approfondies (**Figure 24**).⁶⁹

⁶⁴ Bhuyan, B. K.; Dietz, A.; Smith, C. G. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1962**, 184-190; Argoudelis, A. D.; Jahnke, H. K.; Fox, J. A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1962**, 191-197.

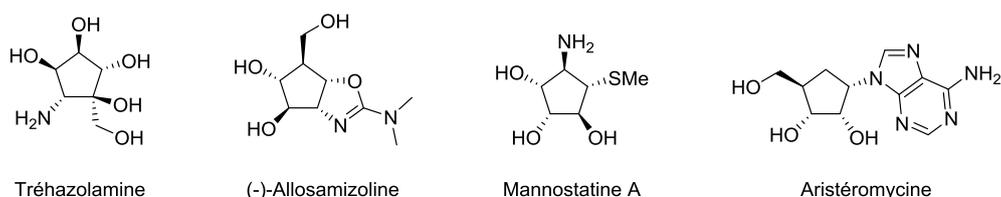
⁶⁵ Wiley, P. F.; Jahnke, H. K.; MacKellar, F. A.; Kelly, R. B.; Argoudelis, A. D. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1420-1425.

⁶⁶ Duchamp, D. J. *Am. Crystal. Assoc. Meeting* **1972**, April, 23.

⁶⁷ Weller, D. D.; Haber, A.; Rinehart, K. L. *J. Antibiot.* **1978**, 31, 997-1006.

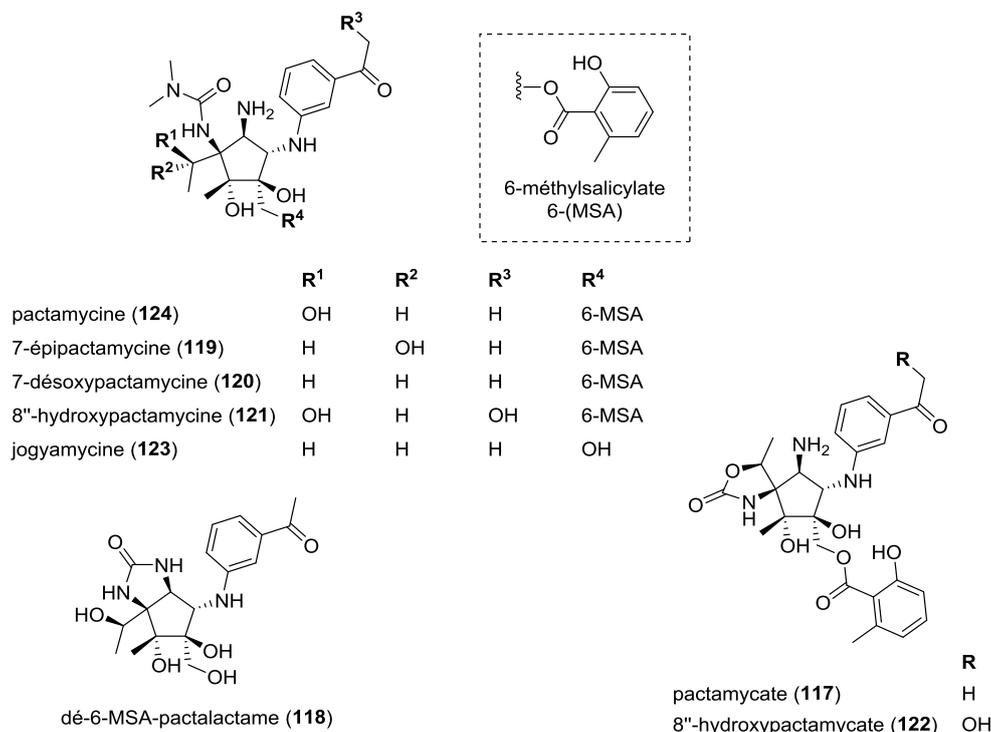
⁶⁸ Kurteva, V. B.; Afonso, C. A. M. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 6809-6857.

⁶⁹ Flatt, P. M.; Mahmud, T. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, 24, 358-392; Berecibar, A.; Grandjean, C.; Siriwardena, A. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 779-844.


Figure 24 : Exemples d'aminocyclopentitols étudiés

La pactamycine présente une architecture complexe avec un noyau cyclopentane octasubstitué, six centres stéréogènes adjacents et sept fonctionnalisations voisines dont une diméthylurée, une aniline et un salicylate.

Lors de l'étude menée par Argoudelis *et al.*, deux premiers dérivés de la pactamycine ont été découverts : le pactamycate **117**, cristallin, et le dé-6-méthylsalicylate-pactalactame **118**, premier dérivé ne possédant pas l'unité salicylique caractéristique de la pactamycine.⁶⁵ Dans les années 80, d'autres dérivés dont la 7-épipactamycine **119**, la 7-désoxypactamycine **120** initialement connue sous le nom de cranomycine, la 8''-hydroxypactamycine **121** et le 8''-hydroxypactamycate **122** ont été identifiés et caractérisés.^{70,71,72} La jogyamycine ou 7-désoxy-de-6-méthylsalicylate-pactamycine **123** a été isolée en 2012 Iwatsuki *et al.* à partir de culture de *streptomyces*.⁷³ Sur la **Figure 25** ci-dessous sont représentées les structures de ces dérivés de la pactamycine.


Figure 25 : Structure de quelques dérivés de la pactamycine

Dès les premiers tests effectués, la pactamycine a montré de très bonnes activités biologiques. Très rapidement des études ont été menées pour comprendre son mécanisme d'action.

⁷⁰ Kondo, S.; Masaji, S.; Masaji, S.; Kimio, S.; Takeshi, H. *J. Antibiot. Ser. A* **1964**, *17*, 266; Kondo, S.; Shimura, M.; Masaji, S.; Kimio, S.; Takeshi, H. *J. Antibiot. Ser. A* **1964**, *17*, 230-233.

⁷¹ Hurley, T. R.; A., S. T.; Wilton, J. H.; Bunge, R. H.; Hokanson, G. C.; French, J. C. *J. Antibiot.* **1986**, *39* 1086-1091; Dobashi, K.; Isshiki, K.; Sawa, T.; Obata, T.; Hamada, M.; Naganawa, H.; Takita, T.; Takeuchi, T.; Umezawa, H.; Bei, H.; Zhu, B.; Tong, C.; W., X. *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1779-1783.

⁷² Rinehart, K. L.; Weller, D. D.; Pearce, C. J. *J. Nat. Prod.* **1980**, *43*, 1-20.

⁷³ Iwatsuki, M.; Nishihara-Tsukashima, A.; Ishiyama, A.; Namatame, M.; Watanabe, Y.; Handasah, S.; Pranamuda, H.; Marwoto, B.; Matsumoto, A.; Takahashi, Y.; Otaguro, K.; Omura, S. *J. Antibiot.* **2012**, *65*, 169-171.

2. Propriétés biologiques et mécanisme d'action

Initialement étudiée pour ses propriétés antitumorales ($IC_{50} \in [0,5; 2,0]$ mg/kg pour une dizaine de lignées de cellules cancéreuses), la pactamycine a montré des activités *in vitro* très prometteuses contre des bactéries Gram-positives et Gram-négatives. Cependant, sa cytotoxicité élevée ($IC_{50} = 53$ nM) contre certaines lignées de cellules humaines a compromis son développement en tant que médicament.⁶⁴

Très récemment, il a été découvert que la pactamycine possédait des propriétés antiprotozoaires intéressantes.⁷⁴ D'autre part, de nombreuses études ont été menées pour déterminer son mécanisme d'action. Pendant près de quarante ans après son isolation, ses propriétés antibactériennes ont été attribuées au fait qu'elle inhibait la synthèse de protéines lors de l'étape d'initiation du procédé de traduction génétique tant dans les systèmes eucaryotes que procaryotes.⁷⁵

La traduction s'effectue dans le cytoplasme au niveau des ribosomes, elle nécessite des acides aminés qui sont assemblés selon l'ordre donné par les codons de l'ARN m . De plus, elle a également besoin d'énergie, de ribosomes, d'ARN t , d'enzymes et coenzymes et de l'information génétique contenue en totalité dans l'ARN m . Elle s'effectue en trois phases principales : l'initiation, l'élongation et la terminaison; chacune de ces étapes sera succinctement détaillée ci-après.

L'initiation de la traduction commence par la fixation de l'ARN m au niveau de la petite sous-unité 30S du ribosome bactérien. Au cours de la traduction, son rôle consiste à assurer l'arrangement des ARN t afin que les acides aminés associés à ces derniers soient assemblés dans l'ordre désiré. Il existe trois sites distincts où l'ARN t peut se lier au ribosome : le site d'entrée (noté A), le site d'élongation (noté P) et le site de sortie (noté E). Lors de l'initiation, l'ARN t qui s'associe au ribosome porte la méthionine et entre directement sur le site P.

Il s'ensuit une phase d'élongation divisée en quatre étapes : après fixation de l'ARN t (correspondant au codon de l'ARN m) sur le site A du ribosome et changement de conformation du ribosome, la liaison peptidique entre les deux acides aminés se forme et le site A est ensuite libéré. La phase d'élongation se termine lors de la rencontre d'un codon stop sur l'ARN m . Les étapes clés de la phase d'élongation sont représentées schématiquement sur la **Figure 26**.

Enfin, la phase de terminaison se déroule en trois étapes : après blocage de la translocation du ribosome, la chaîne polypeptidique est relarguée et les sous-unités ribosomiques se séparent.

⁷⁴ Ito, T.; Roongsawang, N.; Shirasaka, N.; Lu, W.; Flatt, P. M.; Kasanah, N.; Miranda, C.; Mahmud, T. *ChemBioChem* **2009**, *10*, 2253-2265; Lu, W.; Roongsawang, N.; Mahmud, T. *Chem. Biol.* **2011**, *18*, 425-431; Otaguro, K.; Iwatsuki, M.; Ishiyama, A.; Namatame, M.; Nishihara-Tukashima, A.; Shibahara, S.; Kondo, S.; Yamada, H.; Omura, S. *J. Antibiot.* **2010**, *63*, 381-384.

⁷⁵ Goldberg, I. H.; Friedman, P. A. *Pure Appl. Chem.* **1971**, *28*, 499-524; Tejedor, F.; Amils, R.; Ballesta, J. P. G. *Biochemistry* **1987**, *26*, 652-656.

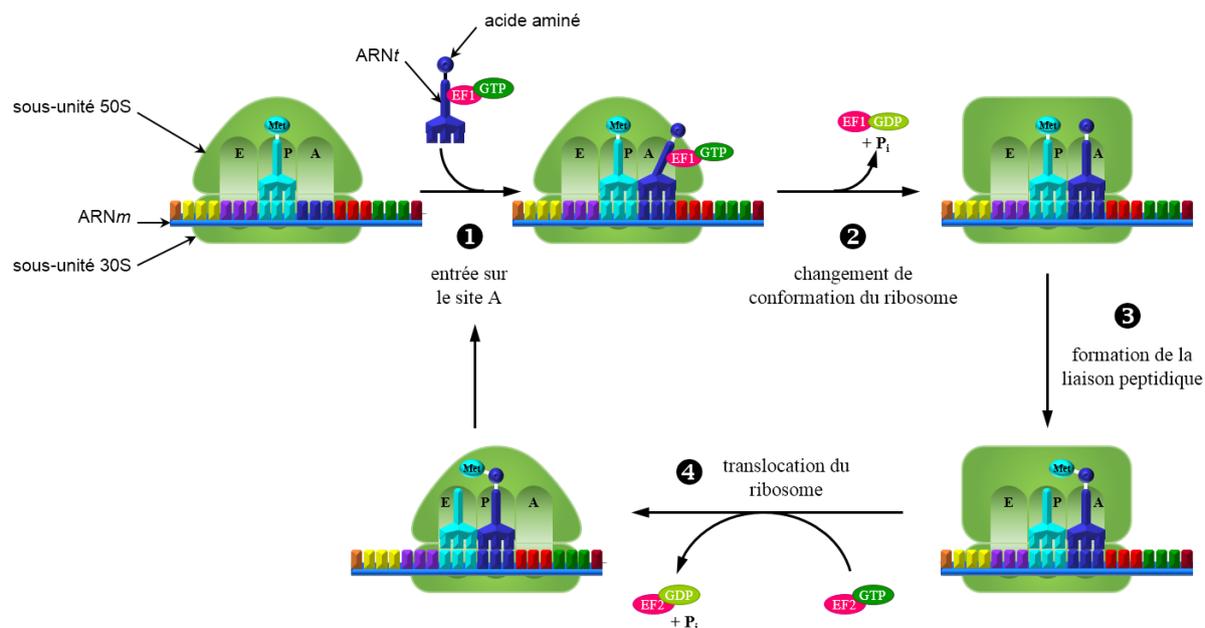


Figure 26 : Représentation schématique de la phase d'élongation

La première explication rendant compte de l'activité antibactérienne de la pactamycine reposait sur sa capacité à s'associer au ribosome, empêchant alors l'entrée de l'ARNt au niveau du site P soit par compétition directe soit en induisant un changement de conformation du ribosome. Ainsi, l'initiation du procédé de traduction était rendue impossible. Cette hypothèse a été rapportée dans les premières revues traitant du mécanisme d'action de la pactamycine mais n'ayant aucune preuve formelle, il subsistait toujours un doute à ce sujet. Dans les années 90, les travaux menés par Woodcock *et al.* d'une part et, Markin d'autre part, les ont amenés à émettre de plus en plus de réserves quant à ce mécanisme d'action.^{76,77}

La sous-unité 30S du ribosome est un élément clé dans le processus d'action de nombreux antibiotiques.⁷⁸ La détermination exacte de sa structure par analyse de diffraction des rayons X avec une résolution de 3 Å a permis de rectifier les connaissances acquises concernant les interactions entre le ribosome et les composés inhibiteurs tels que la streptomycine ou la paromomycine.⁷⁹

La détermination par diffraction des rayons X de la structure du complexe entre la sous-unité 30S du ribosome de *Thermus thermophilus* et de la Pactamycine a permis de mettre en évidence les interactions clés (Figure 27).⁸⁰ Parmi celles-ci, nous remarquons tout particulièrement des liaisons hydrogènes et des interactions de π -stacking entre la partie aniline de la pactamycine, son groupe salicylique et le résidu 693 du ribosome. Ces dernières ont pour effet d'imiter deux bases d'ARNm successives. Ces interactions induisent un changement de conformation au niveau du ribosome.

⁷⁶ Woodcock, J.; Moazed, D.; Cannon, M.; Davies, J.; Noller, H.-F. *EMBO J.* **1991**, *10*, 3099-3103.

⁷⁷ Mankin, A. S. *J. Mol. Biol.* **1997**, *274*, 8-15.

⁷⁸ Wimberly, B. T.; Brodersen, D. E.; Clemons, W. M.; Morgan-Warren, R. J.; Carter, A. P.; Vornrhein, C.; Hartsch, T.; Ramakrishnan, V. *Nature* **2000**, *407*, 327-339; Poehlsgaard, J.; Douthwaite, S. *Nat. Rev. Microbiol.* **2005**, *3*, 870-881.

⁷⁹ Carter, A. P.; Clemons, W. M.; Brodersen, D. E.; Morgan-Warren, R. J.; Wimberly, B. T.; Ramakrishnan, V. *Nature* **2000**, *407*, 340-348.

⁸⁰ Brodersen, D. E.; Clemons Jr, W. M.; Carter, A. P.; Morgan-Warren, R. J.; Wimberly, B. T.; Ramakrishnan, V. *Cell* **2000**, *103*, 1143-1154.

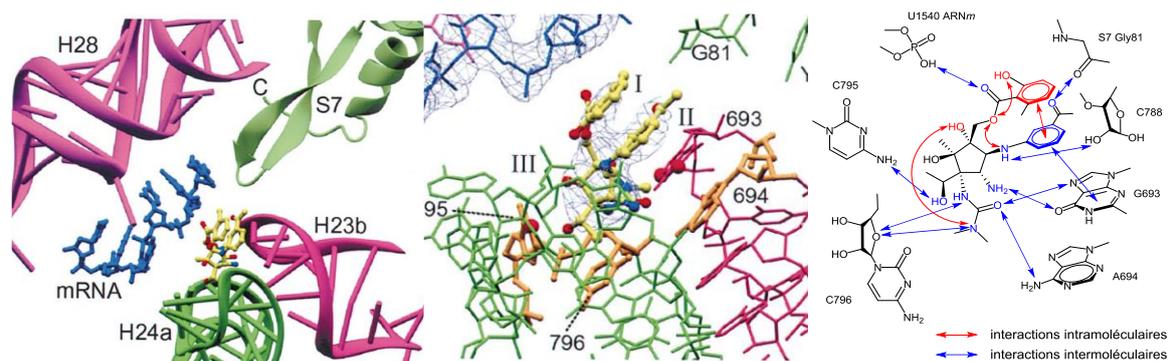


Figure 27 : Interactions clés entre la pactamycine et la sous-unité 30S du ribosome

En 2004, Dinos *et al.* ont proposé une explication tenant compte de ces nouvelles données.⁸¹ La pactamycine inhiberait la traduction principalement au niveau de la translocation sur le site E, et non au niveau de la phase d'initiation du processus. La reconnaissance de la pactamycine par la petite sous-unité 30S du ribosome réduirait d'une part, la flexibilité de cette dernière par complexation avec deux bases histidines et, d'autre part, éloignerait le codon E d'une douzaine d'Ångströms; empêchant ainsi la translocation du ribosome.

Parallèlement à l'étude du mécanisme d'inhibition de la traduction au niveau des ribosomes, la biosynthèse de la pactamycine a également suscité un vif intérêt.

3. Biosynthèse de la pactamycine

La pactamycine est naturellement produite par un processus de fermentation de la bactérie *streptomyces pactum* var *pactum*. Dès 1962, Bhuyan a montré qu'un milieu légèrement acide (pH \in [6,5; 7,0]) porté à 32 °C était optimal et permettait de l'obtenir avec un rendement correct de 216 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de ferment.⁸²

La biosynthèse de la pactamycine a rapidement suscité de nombreuses questions; plusieurs études ont été menées afin de comprendre quels étaient les substrats de départ et les enzymes mis en jeu.

Le squelette de la pactamycine résulterait de l'assemblage de trois principaux fragments cycliques obtenus par des voies biosynthétiques indépendantes (**Schéma 63**). Dès les années 80, Rinehart *et al.* ont montré que le cyclopentitol, cycle principal de la molécule, était issu du glucose.^{72,83} D'autre part, ils ont également déduit de leurs expériences que la partie 6-méthylsalicylate provenait de l'acide acétique impliquant très probablement des enzymes de type polycétide-synthases (PKS). De plus, ils ont démontré que la partie aminoacétophénone dérivait du glucose; la biosynthèse de cette unité est similaire à celle du shikimate. Enfin, ils ont conclu que les deux atomes de carbone de la *N*-méthyl urée et trois atomes des substituants du noyau cyclopentane provenaient de la *S*-adénosylméthionine. L'ensemble de ces résultats est issu d'expériences de *feeding* à partir de composés isotopiquement marqués. Bien que ces travaux aient permis de comprendre globalement l'origine biosynthétique de la pactamycine, il restait toutefois quelques doutes notamment au niveau du mécanisme d'incorporation des fragments.

⁸¹ Dinos, G.; Wilson, D. N.; Teraoka, Y.; Szaflarski, W.; Fucini, P.; Kalpaxis, D.; Nierhaus, K. H. *Mol. Cell* **2004**, *13*, 113-124.

⁸² Bhuyan, B. K. *Appl. Microbiol.* **1962**, *10*, 302-304.

⁸³ Weller, D. D.; Rinehart, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6757-6760; Rinehart, K. L.; Potgieter, M.; Delaware, D. L.; Seto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2099-2101.

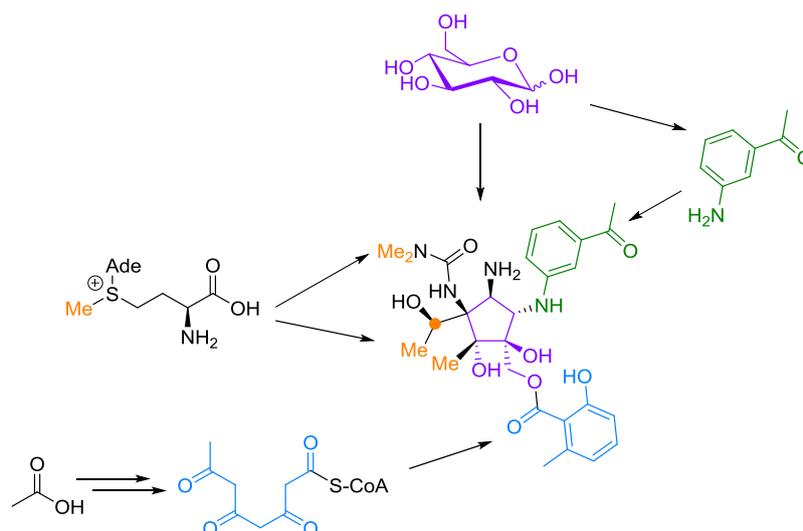


Schéma 63 : Origine biosynthétique de la pactamycine

Récemment, les équipes de Kudo et de Mahmud ont mené des études indépendantes concernant la séquence génétique impliquée dans la biosynthèse de la pactamycine.^{84,85} À partir de leurs travaux respectifs, ils ont proposé une voie de biosynthèse en accord avec les conclusions tirées des expériences de marquage isotopique établies antérieurement. De plus, ils ont apporté quelques précisions concernant la construction du noyau cyclopentitol à partir du glucose (**Schéma 64**).

⁸⁴ Kudo, F.; Kasama, Y.; Hirayama, T.; Eguchi, T. *J. Antibiot.* **2007**, *60*, 492-503.

⁸⁵ Ito, T.; Roongsawang, N.; Shirasaka, N.; Lu, W.; Flatt, P. M.; Kasanah, N.; Miranda, C.; Mahmud, T. *ChemBioChem* **2009**, *10*, 2253-2265; Lu, W.; Roongsawang, N.; Mahmud, T. *Chem. Biol.* **2011**, *18*, 425-431.

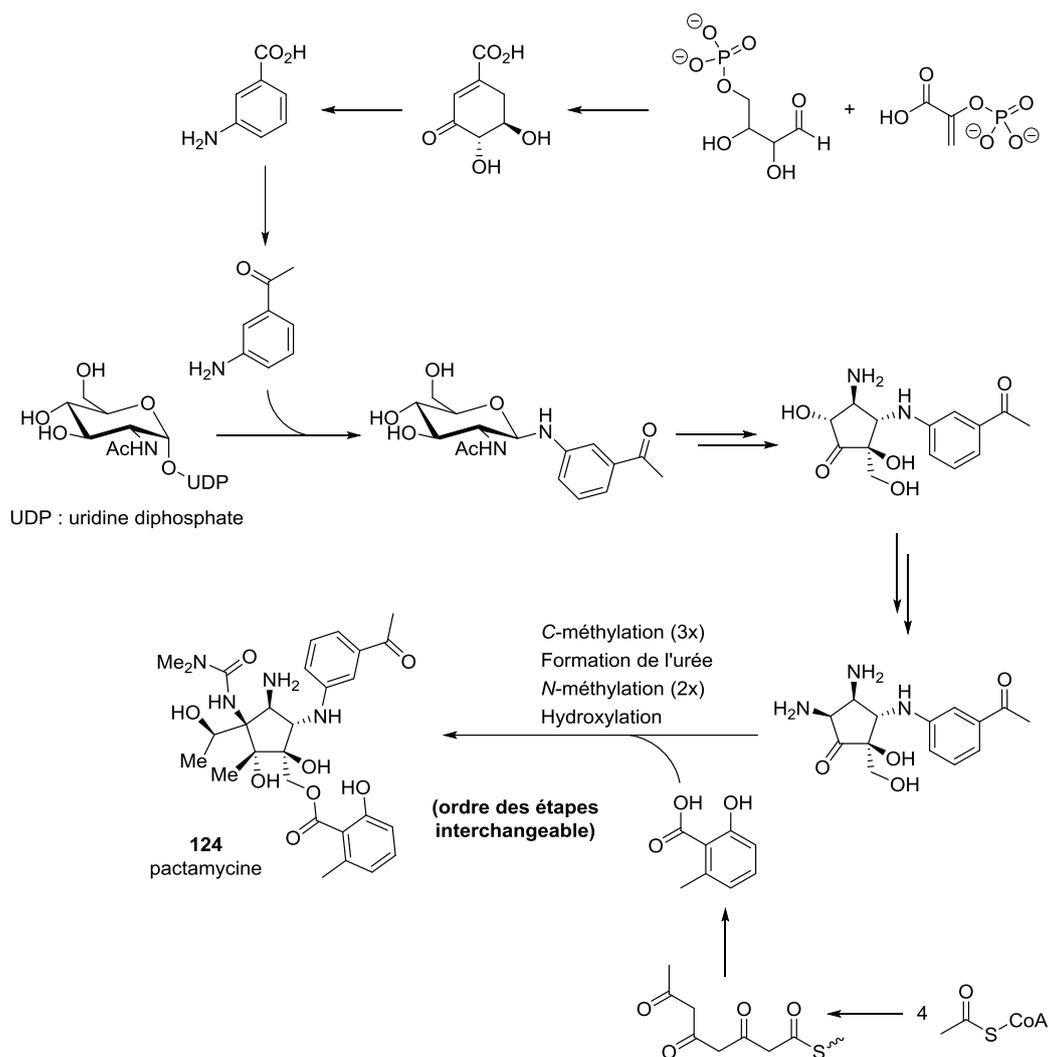


Schéma 64 : Biosynthèse proposée par Kudo et Mahmud

Bien que la biosynthèse ait été très largement étudiée, la pactamycine a également suscité l'intérêt de nombreux chimistes. Plusieurs groupes se sont attachés à synthétiser le cœur de la molécule; deux synthèses totales ont récemment été publiées. Nous allons maintenant nous intéresser à ces différentes stratégies.

II. Synthèses de la pactamycine publiées

Depuis sa découverte en 1961, plusieurs équipes ont publié la synthèse du cœur cyclopentane polysubstitué et deux groupes ont réussi à réaliser la synthèse totale de la pactamycine. Après avoir abordé les synthèses partielles nous détaillerons les synthèses totales décrites dans la littérature.

1. Synthèses partielles

La première synthèse du noyau cyclopentane polysubstitué a été rapportée par le groupe d'Isobe et de Nishikawa en 2005.⁸⁶ Elle a été réalisée à partir du diacétone-D-glucose, précurseur chiral commercial; la stratégie de synthèse est représentée sur le **Schéma 65**.

⁸⁶ Tsujimoto, T.; Nishikawa, T.; Urabe, D.; Isobe, M. *Synlett* **2005**, 2005, 433-436.

Une fois le substrat **125** transformé en trichloroacétimide allylique **127**, ce dernier subit un réarrangement sigmatropique d'Overmann pour former le trichloroacétamide **128**. Après fonctionnalisation du groupe vinylique, la configuration du carbinol **129** est inversée lors d'une séquence oxydation/réduction de Luche. L'oxazolidinone **131** est ensuite obtenue par addition intramoléculaire de l'alcool libre sur le trichloroacétamide. Une fois le carbamate protégé, cette partie de la molécule est conservée intacte jusqu'à la fin de la synthèse. Après déprotection et oléfination réductrice de l'acétonide terminal, le deuxième groupe acétonide est hydrolysé à son tour pour libérer l'hémiacétal correspondant. Ce dernier est transformé en β -hydroxyaldéhyde **133** en deux étapes puis du (2-triméthylsilyl)acétylure de lithium est additionné pour former l'ényne **134**. La fermeture du cyclopentane, étape clé de la synthèse, s'effectue *via* une réaction de Pauson-Khand intramoléculaire.

L'intermédiaire tricyclique avancé **136** est obtenu en vingt-et-une étapes avec un rendement global de 5,5%; cette stratégie nécessite l'utilisation de six groupes protecteurs dont trois différents.

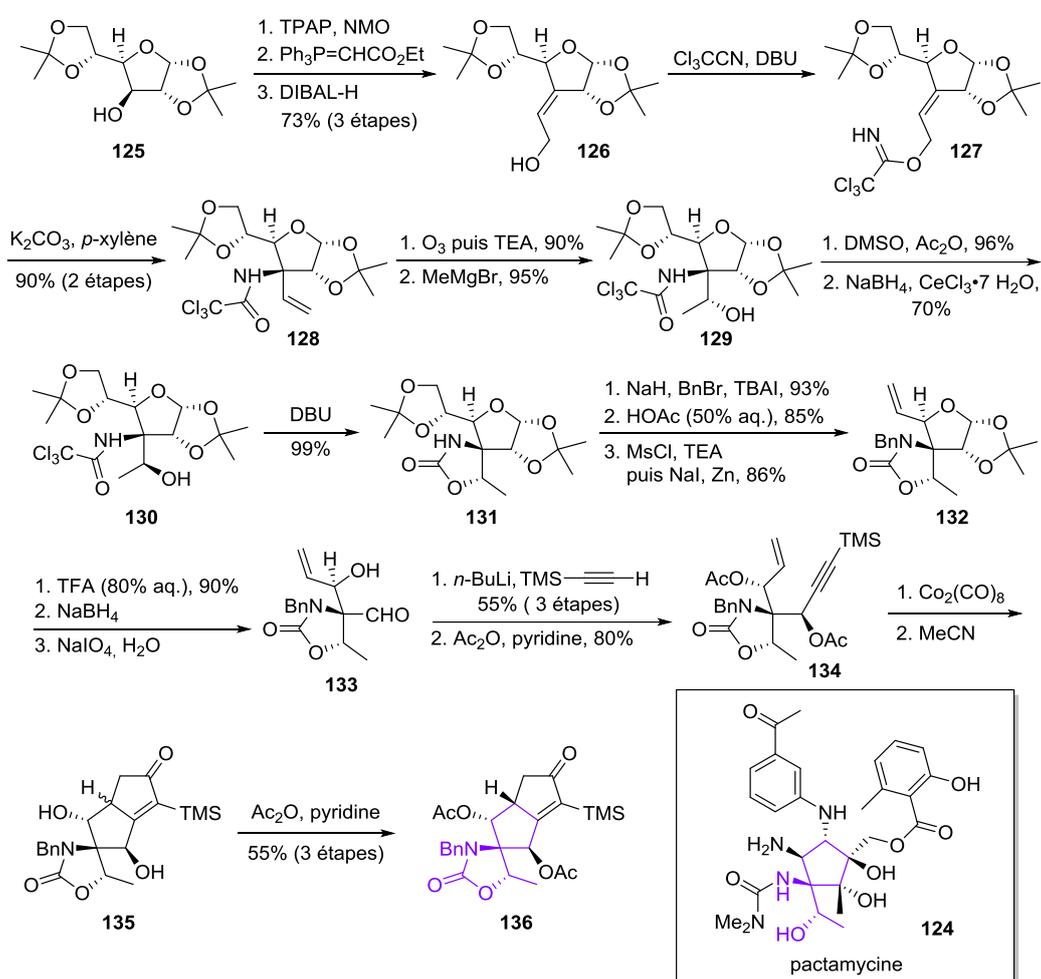


Schéma 65 : Première approche proposée par le groupe de Isobe et de Nishikawa

La deuxième synthèse partielle a été publiée deux ans plus tard par le groupe de Knapp.⁸⁷ Les auteurs se sont focalisés sur l'incorporation stéréosélective de tous les groupes fonctionnels oxygénés du cœur de la pactamycine; l'approche synthétique est représentée sur le Schéma 66.

Dès le début de la synthèse, des réactions énantiosélectives permettent d'installer une partie des fonctions hydroxyles du cœur oxygéné de la pactamycine en maîtrisant la stéréochimie des centres quaternaires formés.

⁸⁷ Knapp, S.; Yu, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1359-1362.

Ainsi, à partir de la 2-méthyl-2-cyclopentén-1-one commerciale, le triol **139** est obtenu en trois étapes. Après oxydation et oléfination de Wittig, l'alcool allylique **140** est transformé en hydroxyénone **144** en sept étapes. L'addition de Michael du 2-nitrobenzènesulfonylisocyanate sur cet intermédiaire suivie de la cyclisation conduit à la formation du carbamate **145**. Une fois le triflate d'énol **146** formé, la synthèse se termine par un couplage de Stille. Après hydrolyse en milieu acide, l'intermédiaire avancé **147** est libéré.

Cette stratégie est composée de seize étapes dont cinq fonctionnalisations stéréosélectives avec un rendement global de l'ordre de 7%. Elle met en jeu cinq étapes de protection/déprotection et nécessite l'utilisation de quatre groupes protecteurs.

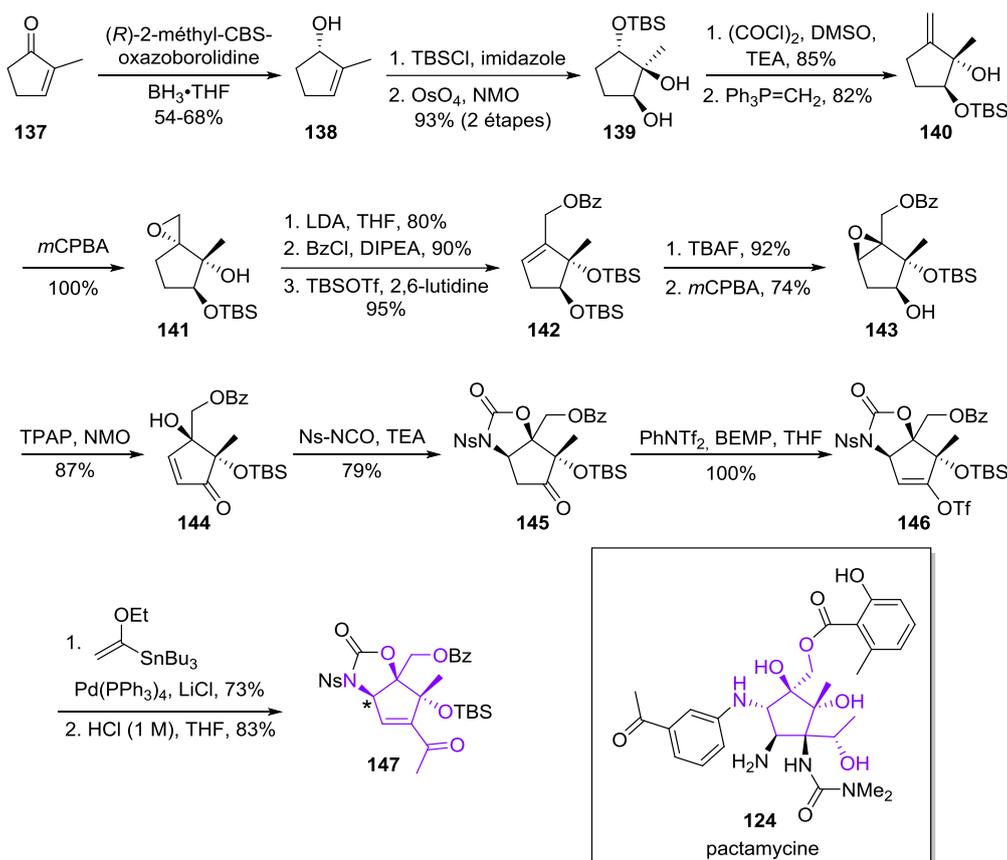


Schéma 66 : Synthèse du cœur oxygéné de la pactamycine décrite par Knapp *et al.*

En 2012, Johnson *et al.* ont proposé une approche différente de celles présentées précédemment.⁸⁸ En effet, cette stratégie est basée sur la formation précoce du centre quaternaire portant l'urée (Schéma 67).

Après fonctionnalisation de l'acétoacétate de méthyle **148** par transfert d'un groupe diazo en position α , la diméthylurée est installée par insertion N-H catalysée au rhodium. L'allylation de Tsuji-Trost conduit à la formation de l'intermédiaire **151** sous forme racémique. Bien que le groupe de Johnson ait montré qu'en présence de (*R*)-BINAP, il était possible de réaliser cette transformation de manière énantiosélective (r.e. = 92 : 8), ils ont poursuivi la synthèse en version racémique. Une série de transformations permet d'obtenir l'énone **155**. L'addition du réactif de Grignard en présence de CeCl_3 permet de former diastéréosélectivement le produit **156**. Après cyclisation par métathèse, le cyclopentène **157** obtenu est ensuite engagé dans une étape de *syn*-dihydroxylation pour conduire au diol **158**. Ce dernier est enfin oxydé puis protégé sous forme de diacétonide **160**.

⁸⁸ Malinowski, J. T.; McCarver, S. J.; Johnson, J. S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2878-2881.

Cette synthèse se fait en quinze étapes avec un rendement global de 5,0% et nécessite l'utilisation de trois groupes protecteurs différents.

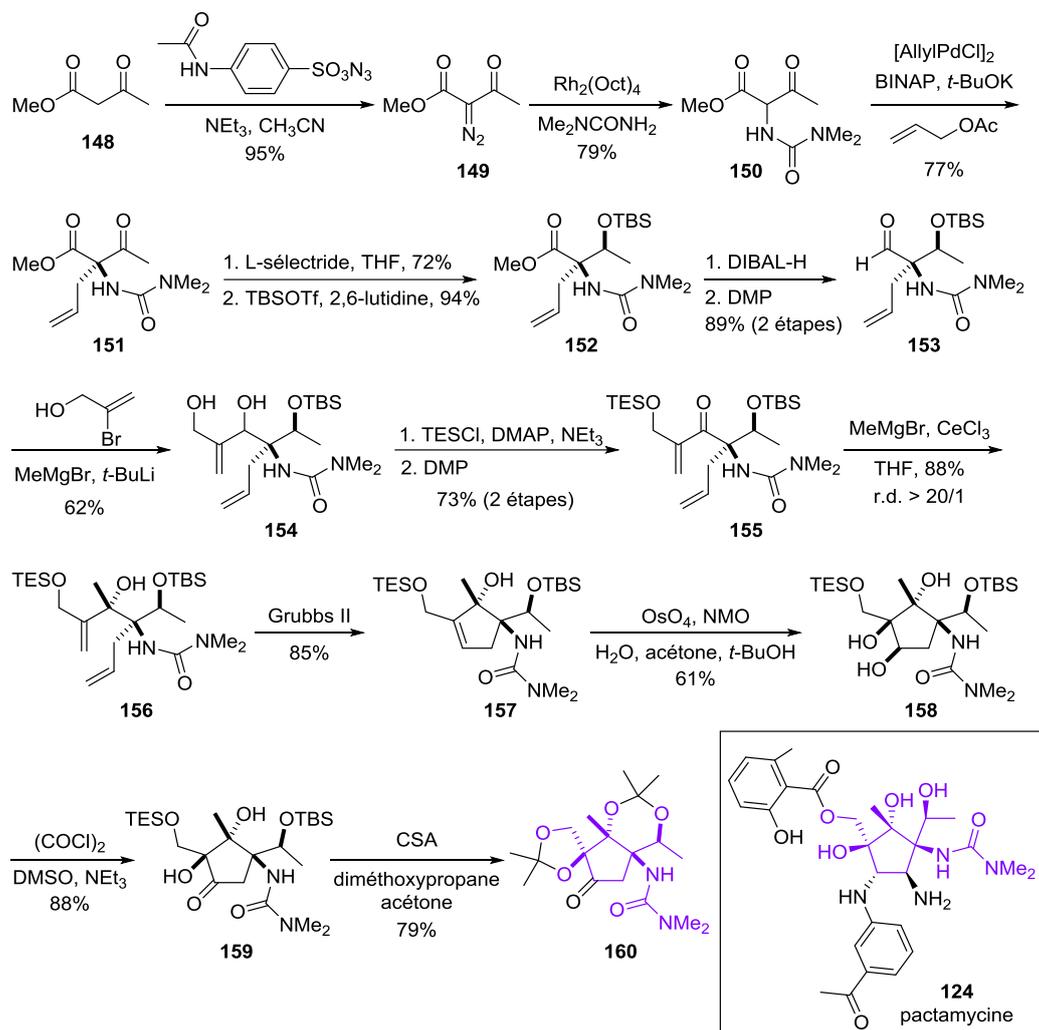


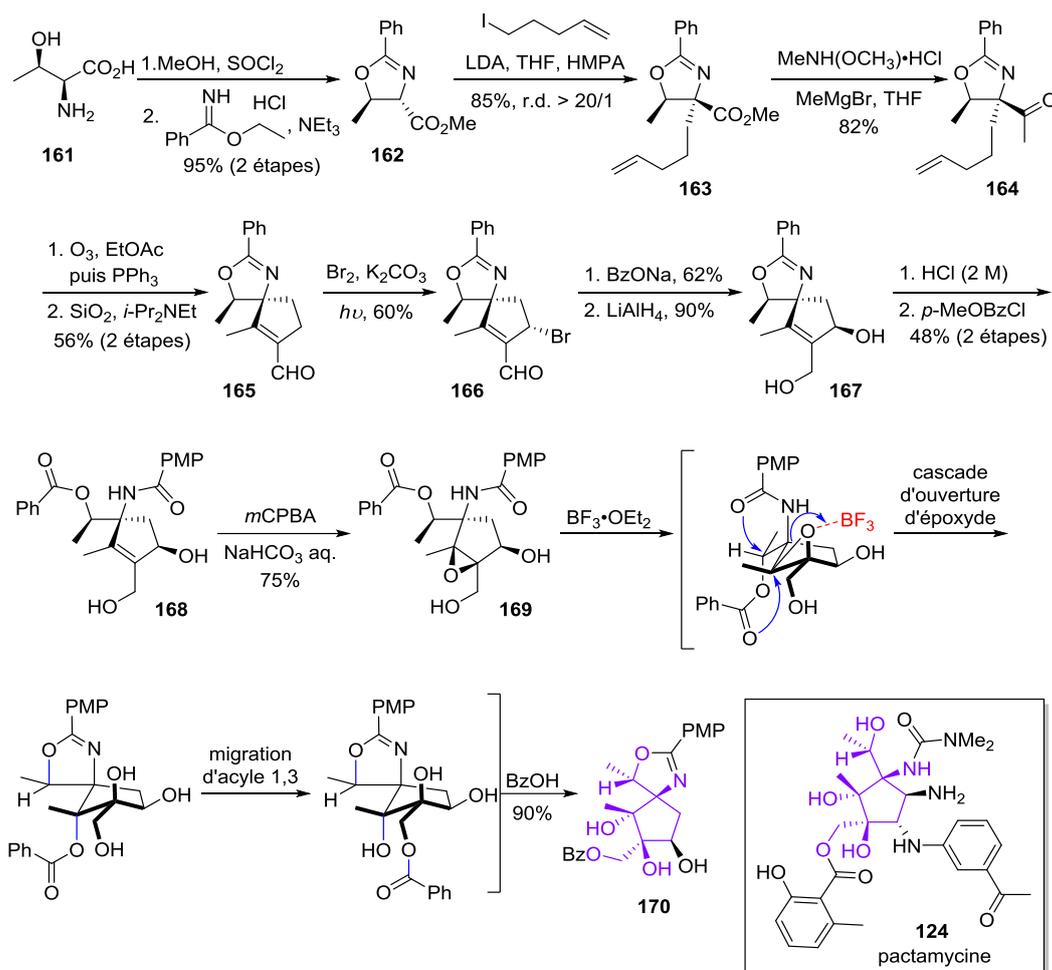
Schéma 67 : Première stratégie du groupe de Johnson

Le groupe de Looper a décrit une voie d'accès au cœur oxygéné de la pactamycine.⁸⁹ Cette stratégie, représentée sur le **Schéma 68**, permet de former de manière stéréocontrôlée cinq centres stéréogènes.

La synthèse débute par la formation de l'oxazoline **162** à partir de la L-thréonine. Après alkylation diastéréosélective, l'intermédiaire **163** est transformé en spiro cyclopenténal **165** en trois étapes. L'introduction de l'atome d'oxygène en α de l'aldéhyde nécessite une séquence bromation/substitution nucléophile de manière à obtenir la stéréochimie souhaitée. La réduction de l'intermédiaire formé permet d'obtenir le diol **167**. Après hydrolyse de l'oxazoline et acylation de l'amine libre, le cyclopentène **168** est transformé en époxyde **169**. L'activation par du $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ entraîne l'ouverture de l'époxyde *via* une réaction en cascade; il s'ensuit une migration 1,3 du groupe acyle. Au cours de cette étape clé les deux nouveaux centres stéréogènes de l'intermédiaire **170** sont formés simultanément, achevant ainsi la construction du cœur oxygéné de la pactamycine.

Cette synthèse partielle met en jeu treize étapes avec un rendement global de 4%. Cette stratégie ne nécessite que deux étapes de protection.

⁸⁹ Haussener, T. J.; Looper, R. E. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3632-3635.

Schéma 68 : Synthèse partielle publiée par Looper *et al.*

Récemment, Isobe et Nishikawa ont proposé une deuxième approche permettant d'accéder à un autre intermédiaire avancé de la pactamycine.⁹⁰ Après avoir construit le cœur de la pactamycine par cyclisation de Pauson-Khand (Schéma 65), ils ont rencontré des difficultés pour fonctionnaliser l'intermédiaire avancé 136. Contraints de revoir leur stratégie initiale, ils ont envisagé de construire le cœur cyclopentane par cycloaddition 1,3-dipolaire (Schéma 69). Celle-ci nécessite la transformation de l'intermédiaire avancé 171 (obtenu selon la stratégie décrite précédemment) en nitroène 174, précurseur fonctionnalisé pour la cycloaddition intramoléculaire [3+2]. L'isoxazoline 175 n'a pas été observée; elle se réarrange instantanément en aziridine 176 correspondante. Après transformation, l'ouverture de l'aziridine conduit à la formation de l'allylamine 178. Après *syn*-dihydroxylation, l'intermédiaire avancé 179 est obtenu. Ils se sont cependant rendu compte *a posteriori* que la stéréochimie des carbones asymétriques C-3 et C-4 était inversée par rapport à celle de la pactamycine.

La deuxième approche décrite par Isobe et Nishikawa nécessite vingt-neuf étapes avec un rendement global de 1,3%. Malheureusement, elle ne permet pas d'obtenir la stéréochimie souhaitée au niveau de deux des centres stéréogènes du cœur de la pactamycine.

⁹⁰ Matsumoto, N.; Tsujimoto, T.; Nakazaki, A.; Isobe, M.; Nishikawa, T. *RSC Advances* **2012**, 2, 9448-9462.

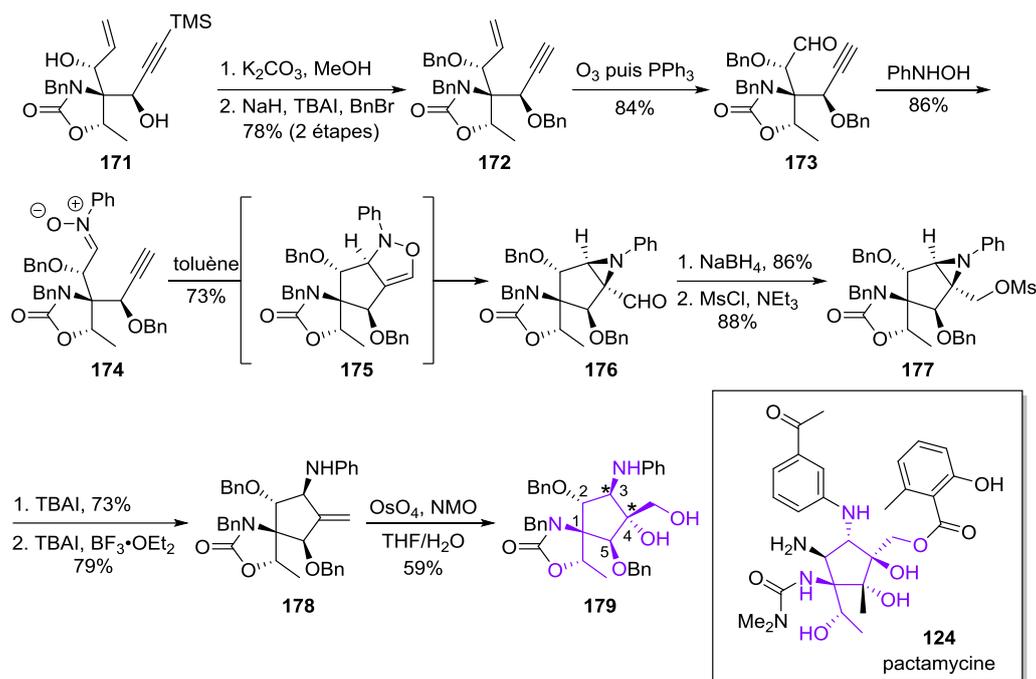


Schéma 69 : Deuxième approche proposée par le groupe de Isoabe et de Nishikawa

Les différentes synthèses partielles ayant été présentées, nous allons maintenant nous intéresser aux synthèses totales de la pactamycine.

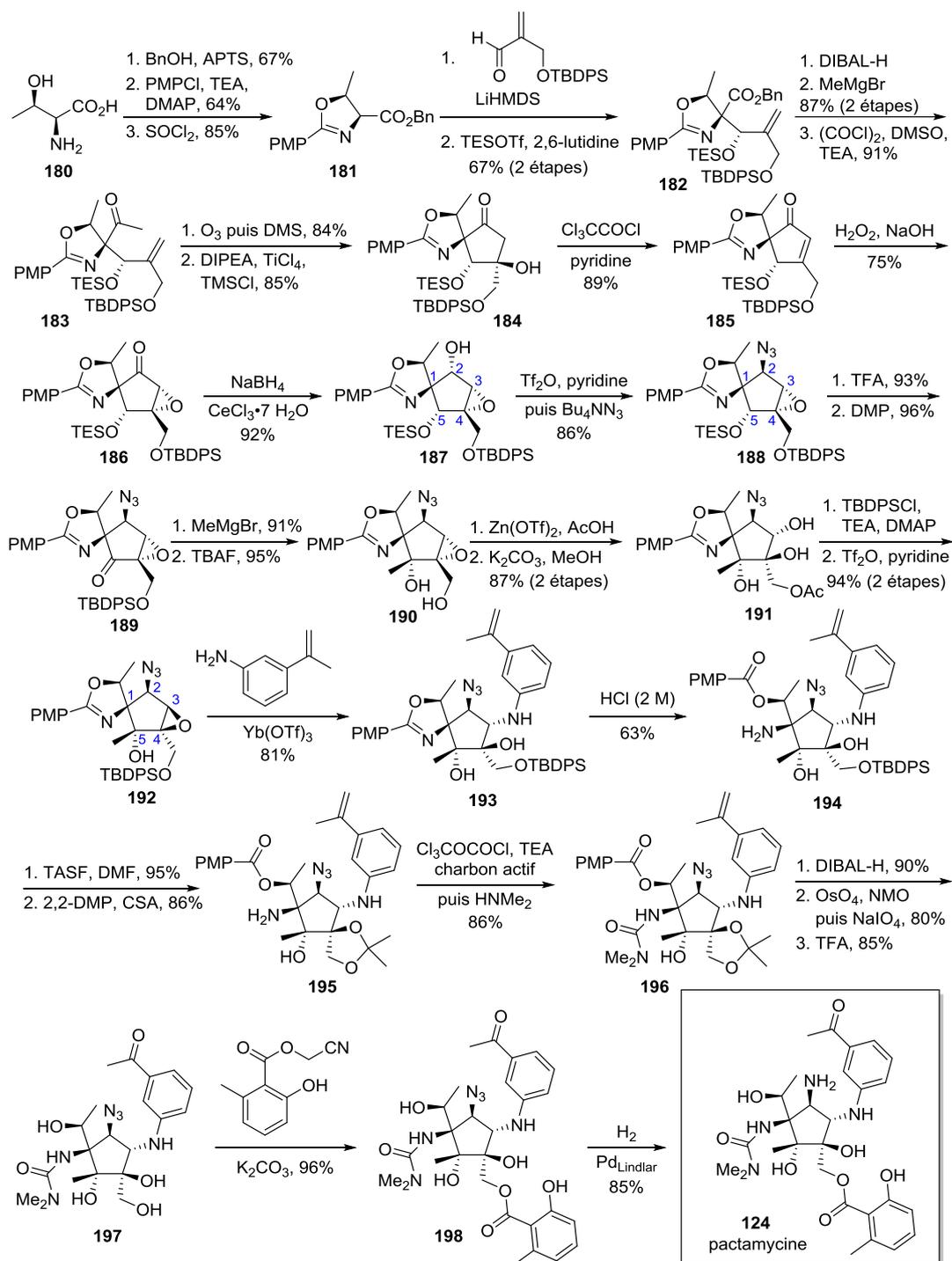
2. Synthèses totales

La première synthèse totale de la pactamycine a été publiée en 2011 par le groupe d'Hanessian.⁹¹ Cette stratégie repose sur une série de condensations stéréocontrôlées permettant de former le noyau spiro oxazoline cyclopenténone, intermédiaire clé de la synthèse (Schéma 70).

La synthèse commence par la transformation rapide de la L-thréonine, précurseur du pool chiral, en oxazoline **181**. La cyclopenténone **185** est obtenue par une séquence réactionnelle constituée notamment de deux étapes de condensation aldolique. Après époxydation et réduction diastéréosélective, la configuration du centre quaternaire C-2 portant le groupe hydroxy est inversée par substitution nucléophile de l'azoture. Une séquence de déprotection/oxydation/ A_N diastéréosélective/déprotection permet d'accéder à l'intermédiaire **190**. La stéréochimie au niveau de l'époxyde est ensuite inversée avant d'introduire la partie aniline afin de respecter les régio et stéréosélectivités observées dans la pactamycine. En présence de triflate d'ytterbium, l'ouverture de l'époxyde se fait stéréosélectivement et uniquement par addition du dérivé de l'aniline sur le carbone C-3 pour obtenir le cyclopentane polysubstitué **193**. Après hydrolyse de l'oxazoline et déprotection de l'alcool primaire, l'aminotriol intermédiaire est transformé en acétonide **195** avant que la partie urée soit greffée *via* un isocyanate. L'hydrogénolyse de l'azoture **198** permet finalement d'accéder à la pactamycine.

La synthèse totale réalisée à partir de la L-thréonine par le groupe d'Hanessian est totalement linéaire et met en jeu trente-deux étapes avec un rendement global de 1,1%. Cette stratégie a nécessité l'utilisation de cinq groupes protecteurs.

⁹¹ Hanessian, S.; Vakiti, R. R.; Dorich, S.; Banerjee, S.; Lecomte, F.; DelValle, J. R.; Zhang, J.; Deschênes-Simard, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3497-3500; Hanessian, S.; Vakiti, R. R.; Dorich, S.; Banerjee, S.; Deschênes-Simard, B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9458-9472.



Sch\u00e9ma 70 : Premi\u00e8re synth\u00e8se totale de la Pactamycine, r\u00e9alis\u00e9e par le groupe d'Hanessian

Tr\u00e8s r\u00e9cemment, le groupe de Johnson a propos\u00e9 une autre voie de synth\u00e8se.⁹² Cette strat\u00e9gie \u00e9l\u00e9gante et originale permet de construire la totalit\u00e9 du squelette carbon\u00e9 central en cinq \u00e9tapes tout en ma\u00eetrisant la st\u00e9reochimie des centres st\u00e9rog\u00e8nes (**Sch\u00e9ma 71**). Ces travaux ont \u00e9t\u00e9 publi\u00e9s apr\u00e8s que nous ayons commenc\u00e9 \u00e0 travailler sur le sujet.

⁹² Malinowski, J. T.; Sharpe, R. J.; Johnson, J. S. *Science* **2013**, *340*, 180-182; Sharpe, R. J.; Malinowski, J. T.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17990-17998; Kisunzu, J. K.; Sarpong, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10694-10696.

La synthèse commence par une réaction de Mannich énantiosélective entre la α -ureido-2,4-pentanedione symétrique **200** et l'imine α,β -insaturée **202** en présence de 20% de cinchonidine **201**. Après trituration, l'adduit de Mannich a été isolé avec un rapport énantiomérique de 98 : 2 mais la stéréochimie observée au niveau du carbone C-2 est inversée par rapport à celle désirée. Puis, la réduction par de l'hydrure de tri(*tert*-butoxy)aluminium de lithium permet de désymétriser l'intermédiaire **203** avec une excellente diastéréosélectivité. Il est à noter que la mauvaise configuration du carbone C-2 permet d'obtenir les configurations absolues souhaitées pour les carbones C-1 et C-7. Après protection et aldolisation en présence de formaldéhyde, l'aldol **205** est formé puis oxydé par ozonolyse. La cyclisation par condensation aldolique intramoléculaire de la β -hydroxycétone intermédiaire permet d'obtenir le cœur cyclique de la pactamycine (composé **206**). Ils ont observé qu'en milieu basique, le carbone quaternaire C-2 s'épimérisait, permettant finalement d'avoir la configuration absolue souhaitée. La synthèse se poursuit par une étape d'époxydation suivie de la protection de l'alcool libre. L'utilisation d'un groupe protecteur encombré tel que l'éther de *tert*-butyldiphénylsilyle (TBDPS) est cruciale pour réaliser la méthylation de l'époxycétone **207** avec une bonne diastéréosélectivité. En présence de triflate de scandium, l'époxycarbinol **208** est ouvert régiosélectivement par la 3-acétylaniline. Après déprotection de toutes les fonctions alcools, l'installation de la partie salicylate est réalisée par acylation sélective de l'intermédiaire **210**. La synthèse se termine par une étape d'hydrogénolyse, libérant ainsi la fonction l'amine.

Cette approche est particulièrement remarquable : elle permet d'obtenir la pactamycine en seulement quinze étapes avec un rendement global de 1,9%. De plus, l'incorporation des parties salicylate et aniline lors des quatre dernières étapes est extrêmement intéressante pour la synthèse d'analogues. À ce jour, il s'agit de la stratégie publiée la plus performante.

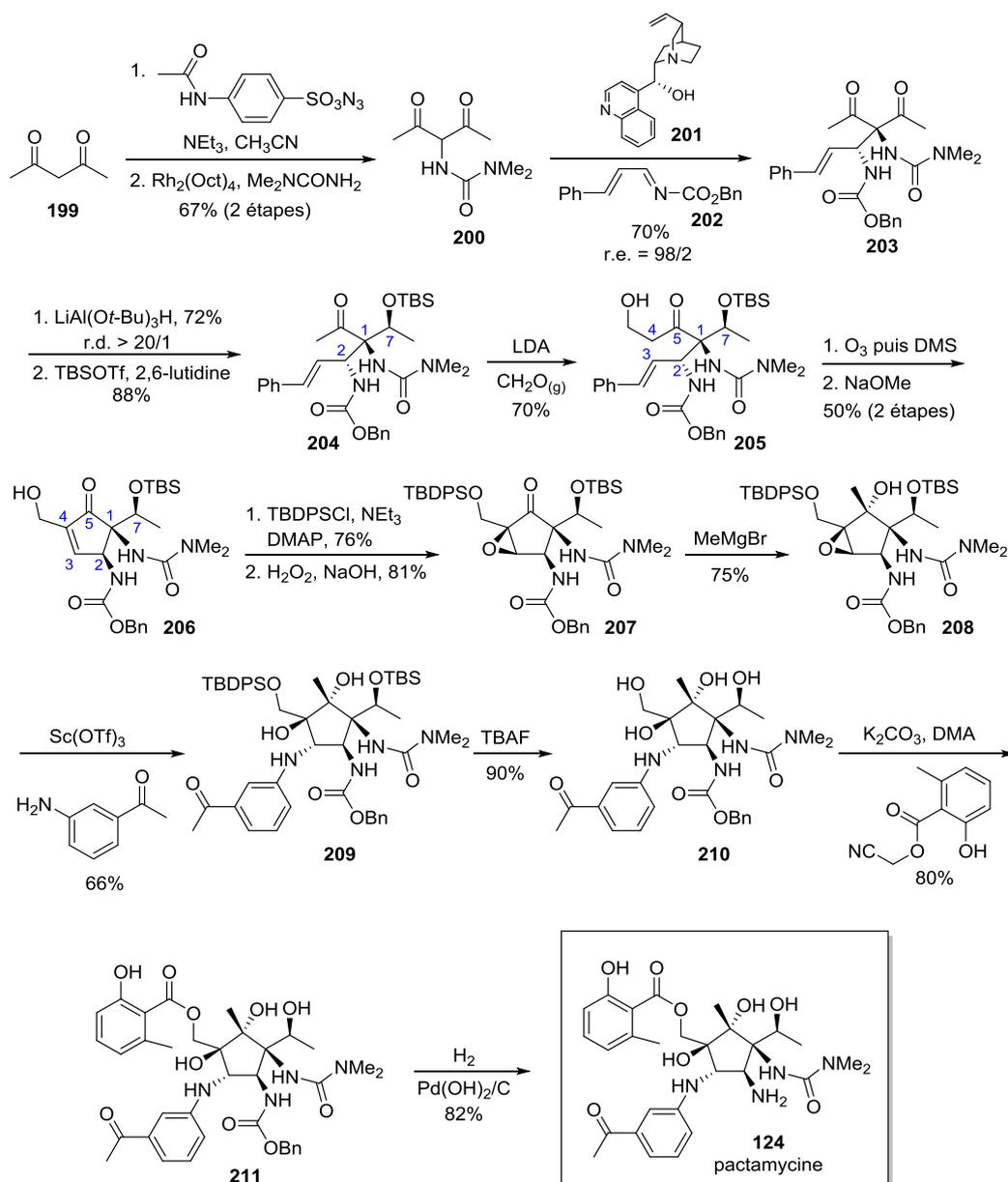


Schéma 71 : Synthèse totale de la pactamycine réalisée par le groupe de Johnson

Même si la synthèse de la pactamycine reste un défi synthétique important, les chimistes ne se sont pas limités à cet objectif : ils se sont également intéressés à la recherche d'analogues en espérant pouvoir réduire sa toxicité par modulation structurale.

III. Analogues de la pactamycine : synthèse et activité biologique

Malgré des propriétés antitumorales et antibiotiques très intéressantes, la pactamycine présente une cytotoxicité élevée envers certaines lignées de cellules humaines compromettant fortement son développement en tant qu'agent thérapeutique. Aussi, les dérivés de la pactamycine, potentiellement moins toxiques mais tout aussi actifs, ont rapidement suscité un grand intérêt. Historiquement, les premiers analogues synthétiques ont été obtenus par biosynthèse. Les avancées récentes dans l'identification de gènes impliqués dans la synthèse de la pactamycine ont permis de fabriquer de nouveaux dérivés. Les différentes synthèses par voie chimique sont également des possibilités pour accéder à des analogues diversement substitués. Nous aborderons successivement ces trois méthodes en s'intéressant aux propriétés biologiques des dérivés synthétisés.

1. Biosynthèse d'analogues

Lorsque la pactamycine a été découverte, plusieurs de ses dérivés ont également été isolés et caractérisés (**Figure 25**). Parallèlement, les travaux réalisés par Rinehart et *al.* lors de l'étude biosynthétique ont permis d'acquérir des informations précieuses en vue de fabriquer de nouveaux analogues. En 1994, ils ont réussi à synthétiser trois dérivés fluorés grâce à une expérience de *feeding*.⁹³ Cette méthode consiste à rajouter un précurseur différent de celui habituellement utilisé par les enzymes pour réaliser la biosynthèse. N'ayant aucune connaissance concernant la tolérance des sites actifs des enzymes engagées dans la biosynthèse de la pactamycine, ils ont orienté leur choix vers un dérivé de l'acide 3-aminobenzoïque présentant un encombrement stérique similaire. En rajoutant de l'acide 3-amino-5-fluorobenzoïque au milieu complexe usuellement utilisé pour synthétiser la pactamycine par fermentation de *streptomyces pactum var pactum*, au moins cinq composés ont été co-fabriqués. Trois d'entre eux ont été isolés et identifiés (**Figure 28**) : la 5''-fluoropactamycine **212**, la 7-désoxy-5''-fluoropactamycine **213** et la 5''-fluoropactamycate **214**. Il est à noter que la production de la 5''-fluoropactamycine **212**, produit majoritaire, est maximale lorsque la concentration en acide 3-amino-5-fluorobenzoïque dans le milieu de culture est de 0,358 mol.L⁻¹; les expériences menées à des concentrations plus élevées ou plus faibles ayant donné des rendements inférieurs.

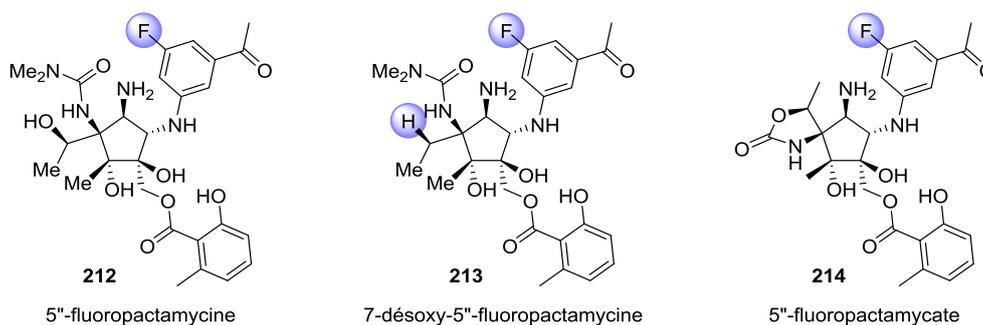


Figure 28 : Biosynthèse des analogues 5''-fluorés

Parmi ces trois composés caractérisés, seule la 5''-fluoropactamycine **212** a été évaluée biologiquement. Ses propriétés antibactériennes et cytotoxiques se sont révélées similaires à celles de la pactamycine.

⁹³ Adams, E. S.; Rinehart, K. L. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 1456-1465.

De même, cette expérience de *feeding* a été tentée avec de l'acide 3-amino-5-méthylbenzoïque : aucun dérivé de la pactamycine n'a pu être obtenu. Ce résultat serait dû à l'encombrement stérique du groupe méthyle (2,00 Å), bien plus volumineux qu'un atome d'hydrogène (1,20 Å) ou de fluor (1,35 Å), qui empêcherait la biosynthèse. Malgré sa facilité de mise en œuvre, l'expérience de *feeding* a montré ses limites notamment du fait de sa sensibilité importante à l'encombrement stérique des précurseurs engagés. Récemment, les progrès réalisés dans le domaine de la génétique ont permis de mettre au point de nouvelles séquences de gènes capables de générer des analogues non naturels.

2. Analogues non naturels obtenus par mutations génétiques

Les travaux de Mahmud *et al.* sur l'ingénierie génétique impliquée dans la fabrication de la pactamycine ont permis d'une part, de confirmer les hypothèses émises quant à son origine biosynthétique et, d'autre part, d'accéder à de nouveaux analogues non naturels.⁸⁵ En effet, en analysant les différents gènes intervenant dans la synthèse de la pactamycine, ils ont ensuite pu moduler la séquence génétique en réprimant sélectivement un ou plusieurs de ces gènes. Cette approche basée sur la modification directe de l'information génétique est très efficace et permet de dépasser les limites de l'expérience de *feeding*.

Tout d'abord, ils se sont focalisés sur l'inactivation du gène codant pour la polycétide synthase de type I (*ptmQ*). Cette mutation génétique a permis d'isoler deux nouveaux analogues (**Figure 29**) : la dé-6-MSA-pactamycine **215** et la dé-6-MSA-pactamycate **216**. Le dérivé **216** n'a montré aucune activité antibactérienne tandis que l'analogue **215** s'est avéré être tout aussi efficace que la pactamycine contre les cellules bactériennes Gram-positives et Gram-négatives. Ce dernier est également très prometteur du fait de ses propriétés antiprotozoaires. Les dérivés **215** et **216** ont également montré des activités contre les cellules cancéreuses de colon comparables à celles des composés parents respectifs, la pactamycine et la pactamycate. D. Tourigny *et al.* ont mis en évidence les interactions clés entre la dé-6-MSA-pactamycine **215** et la sous-unité 30S du ribosome de *Thermus thermophilus* en cristallisant le complexe correspondant.⁹⁴ Bien que cet analogue ne possède pas la partie 6-méthylsalicylate, les sites de fixation sur le ribosome sont identiques à ceux identifiés dans le cas de la pactamycine, laissant penser à un mode d'action analogue.

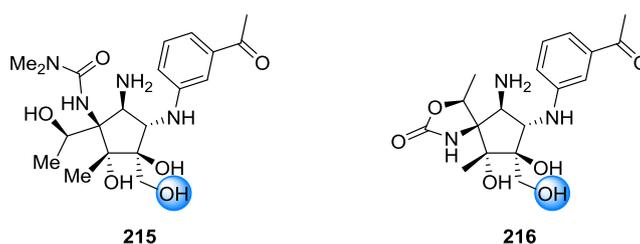


Figure 29 : dé-6-MSA-pactamycine **215** et dé-6-MSA-pactamycate **216**

L'inactivation de la *N*-méthyltransférase (*ptmD*) a permis d'accéder à deux composés modifiés au niveau de la partie urée de la pactamycine (**Figure 30**) : la *N,N*-didéméthylpactamycine **217** et la *N,N*-didéméthyl-7-désoxypactamycine **218**.

⁹⁴ Tourigny, D. S.; Fernández, I. S.; Kelley, A. C.; Vakiti, R. R.; Chattopadhyay, A. K.; Dorich, S.; Hanessian, S.; Ramakrishnan, V. *J. Mol. Biol.* **2013**, *425*, 3907-3910.

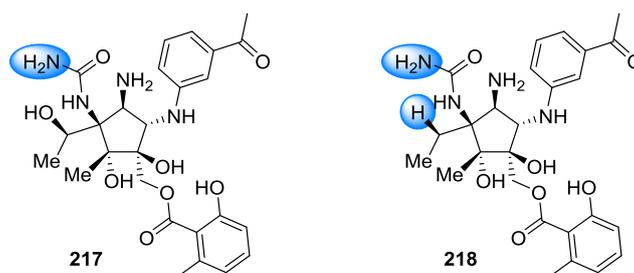


Figure 30 : *N,N*-didéméthylpactamycine **217** et *N,N*-didéméthyl-7-déoxypactamycine **218**

En réprimant le gène *ptmH* impliqué dans les *C*-méthylations un nouvel analogue a pu être formé; il s'agit de la 7-déméthyl-7-déoxypactamycine **219**. En inhibant simultanément les gènes *ptmH* et *ptmQ*, un autre dérivé non naturel a pu être fabriqué : la dé-6-MSA-7-déméthyl-7-déoxypactamycine **220**. Les composés **219** et **220** ont été testés : ils ont montré des activités antimalariales supérieures ($IC_{90} \in 62-77$ nM) à celles des composés parents (124-187 nM) mais aucune activité antibactérienne n'a pu être observée. Ces résultats peuvent s'expliquer de plusieurs façons : ces dérivés pourraient avoir une affinité plus faible pour les ribosomes bactériens ou bien l'interaction développée pourrait être beaucoup moins gênante que dans le cas de la pactamycine. De plus, ces deux dérivés présentent des cytotoxicités 10 à 30 fois inférieures à celle de la pactamycine.

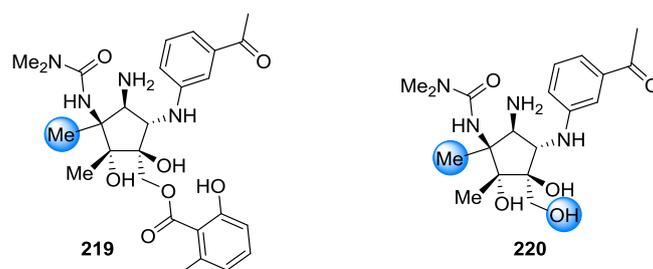


Figure 31 : 7-déméthyl-7-déoxypactamycine **219** et dé-6-MSA-7-déméthyl-7-déoxypactamycine **220**

Très récemment, une stratégie de mutation génétique couplée à une expérience de *feeding* à partir de l'acide 2-fluoro-5-aminobenzoïque a permis de générer les analogues fluorés des composés **219** et **220** avec de bons rendements (4-5 mg/L), **Figure 32**.⁹⁵ Les analogues fluorés **221** et **222** présentent une excellente activité antimalariale (< 1 nM) tout comme les composés parents **219** et **220**. Contrairement à la pactamycine, ces dérivés ne présentent aucune activité bactérienne significative. Compte tenu de leurs propriétés antimalariales et de leur sélectivité vis-à-vis des cellules plasmodiales, ces composés sont très prometteurs.

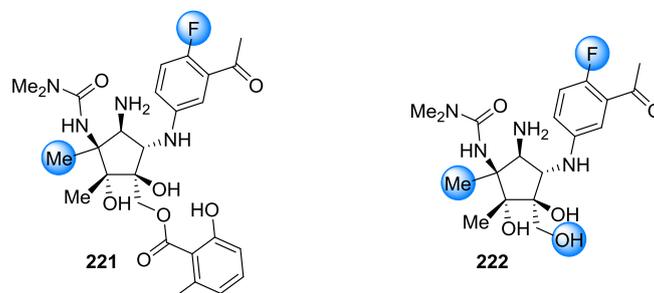


Figure 32 : Analogues fluorés des dérivés **219** et **220**

Les tests biologiques réalisés sur ces analogues ont permis de progresser au niveau de l'étude relation structure-activité. La présence du groupe *N,N*-diméthyluréé semble indispensable pour avoir de bonnes activités biologiques.

⁹⁵ Almabruk, K. H.; Lu, W.; Li, Y.; Abugreen, M.; Kelly, J. X.; Mahmud, T. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1678-1681.

De plus, l'absence de la partie salicylate ne semble pas avoir d'impact ni sur les propriétés antibactériennes ni sur la cytotoxicité. Ce résultat est assez surprenant compte tenu des interactions intramoléculaires de la partie salicylate avec le noyau aniline de la molécule mais aussi du fait de l'interaction intermoléculaire avec le résidu 693 du ribosome, toutes mises en évidence par D. E. Brodersen *et al.*⁸⁰

L'ingénierie génétique permet l'accès à des analogues non naturels un peu plus variés que ceux obtenus par l'expérience de *feeding*. Cependant, les modifications structurales sont limitées par les mutations génétiques possibles. La synthèse par voie chimique est une autre possibilité pour générer des analogues encore plus diversifiés.

3. Dérivés bioactifs synthétisés par voie chimique

En 2011, le groupe d'Hanessian a publié la première synthèse totale de la pactamycine.⁹¹ Ils se sont focalisés sur des dérivés dé-6-méthylsalicylate de la pactamycine et, compte tenu de leur stratégie, ils ont pu faire varier les groupes au niveau de l'urée et de l'aniline.⁹⁶ Ils ont préparé des analogues en remplaçant la partie *N,N*-diméthylurée par des *N,N*-dialkylurées. Ils ont également étudié l'influence du substituant situé en *méta* sur la partie aniline. Ainsi, huit nouveaux analogues non naturels ont pu être synthétisés et testés biologiquement (**Figure 33**).

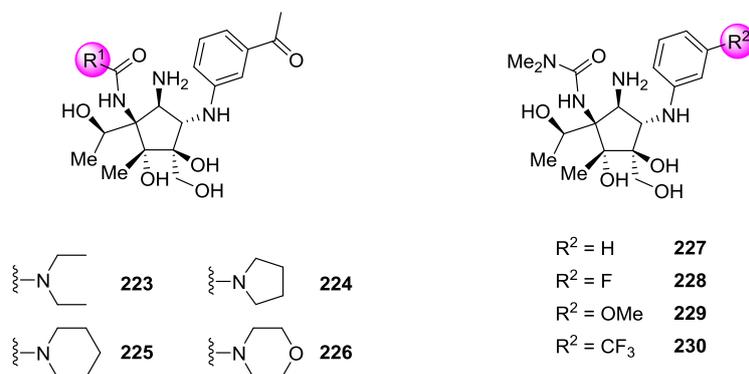


Figure 33 : Analogues synthétisés par voie chimique

La modification de la partie urée entraîne une diminution voire la perte de l'activité antibactérienne. Seuls les analogues *m*-fluoré **228** et *m*-trifluorométhyle **230** conservent des activités correctes contre *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*.

L'analogue de la dé-6-MSA-pactamycine résultant du remplacement de la *N,N*-diméthylurée par la pyrrolidine urée (composé **224**) a montré une toxicité contre les cellules cancéreuses colorectales semblable à celle du composé parent; les autres modifications n'ont pas permis d'améliorer cette cytotoxicité. L'encombrement stérique au niveau de la partie urée semble limiter l'activité antitumorale.

D'excellentes activités antimalariales (testées sur *Plasmodium falciparum*) ont été observées pour les dérivés **228** et **230**; les modifications en position *méta* de la partie aniline sont mieux tolérées que celles au niveau de la partie urée.

L'accès à des dérivés non naturels est un enjeu considérable compte tenu des propriétés biologiques de la pactamycine. Le développement de stratégies de synthèse complémentaires permet d'accroître la diversité moléculaire au niveau des analogues préparés. Dans cette optique, nous nous sommes attachés à développer une

⁹⁶ Hanessian, S.; Vakiti, R. R.; Chattopadhyay, A. K.; Dorich, S.; Lavallée, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 1775-1786.

voie de synthèse nouvelle et originale, basée sur notre savoir-faire acquis dans le domaine des transferts catalytiques de nitrènes.

IV. Nouvelle voie d'accès à la pactamycine et à des analogues

1. Objectifs et analyse rétrosynthétique

Comme nous l'avons vu, la pactamycine est un aminocyclopentitol très densément fonctionnalisé, avec la présence notamment de six centres stéréogènes contigus. Au laboratoire, a été envisagée une approche basée sur la chimie des nitrènes. En effet, ces entités azotées très réactives ont été largement utilisées dans le but de développer de nouvelles méthodes pour la formation de liaisons C-N, avec notamment les réactions d'aziridination mais aussi d'amination C-H qui permettent la transformation directe d'une liaison C-H en liaison C-N. L'efficacité de cette méthodologie a récemment pu être démontrée par son application en synthèse totale. Ainsi, les équipes d'Hatakeyama et de Du Bois ont respectivement publié les synthèses totales de la Kaitocephaline et de la (-)-Agelastatine A en exploitant des réactions d'amination C-H et d'aziridination intramoléculaires comme étapes clés.^{97,98}

Dans cette même optique, nous souhaitons valoriser l'expérience acquise au sein du laboratoire dans le domaine des transferts catalytiques de nitrènes en développant une voie d'accès à la pactamycine et à des analogues. La stratégie de synthèse envisagée met en jeu à la fois des réactions d'aziridination et d'amination C-H (**Schéma 72**).

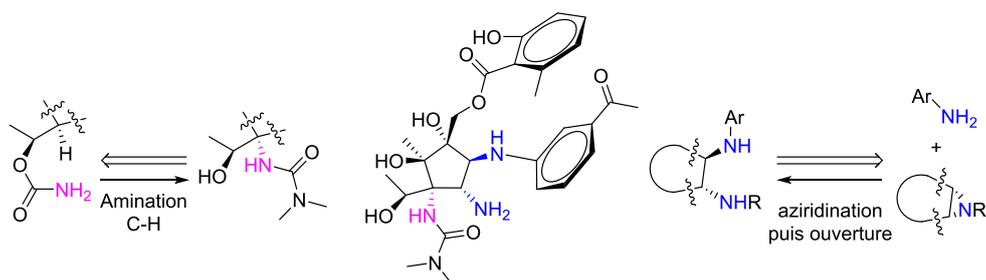


Schéma 72 : Stratégie de synthèse basée sur l'utilisation des nitrènes

L'objectif de ce projet était double : d'une part réaliser la synthèse totale de la pactamycine et, d'autre part, préparer des analogues en vue d'études de relation structure-activité.

La cristallisation récente du complexe entre la pactamycine et la sous-unité 30S du ribosome de *Thermus thermophilus* (**Figure 27**) a permis d'orienter nos choix au niveau des modifications structurales à apporter. Les principales modifications que nous souhaitons apporter au squelette naturel de la pactamycine sont rassemblées sur la **Figure 34**. Ce projet a été réalisé en collaboration avec Benjamin Darses.

⁹⁷ Takahashi, K.; Yamaguchi, D.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1644-1647.

⁹⁸ Wehn, P. M.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3802-3805.

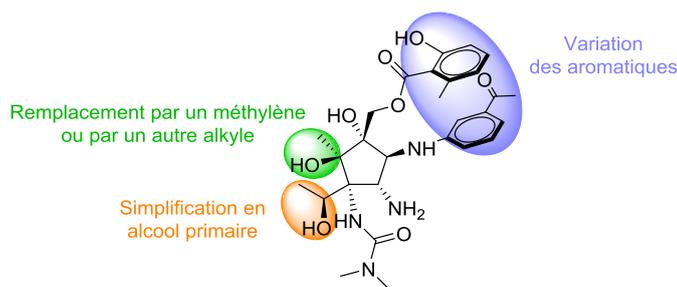


Figure 34 : Modifications structurales envisagées

La nouvelle stratégie que nous proposons est présentée sur le **Schéma 73** ci-dessous. Compte tenu de l'importante densité fonctionnelle sur une si petite structure, une approche convergente est très difficile à envisager; aussi, notre stratégie est totalement linéaire.

D'un point de vue rétrosynthétique, la pactamycine pourrait être obtenue en quelques étapes à partir de l'intermédiaire tricyclique résultant de l'amination C-H intramoléculaire du carbamate **244** (**Schéma 73**). Ce dernier serait issu de la diamine allylique **243**, formée par élimination à partir du sulfamate bicyclique **239**. Celui-ci proviendrait de l'ouverture régiosélective de l'aziridine **237**, elle-même obtenue à partir du sulfamate **236**. Ce dernier serait obtenu par une séquence sulfamoylation/aziridination à partir du monoacétate, dérivant du norbornadiène (précurseur de départ).

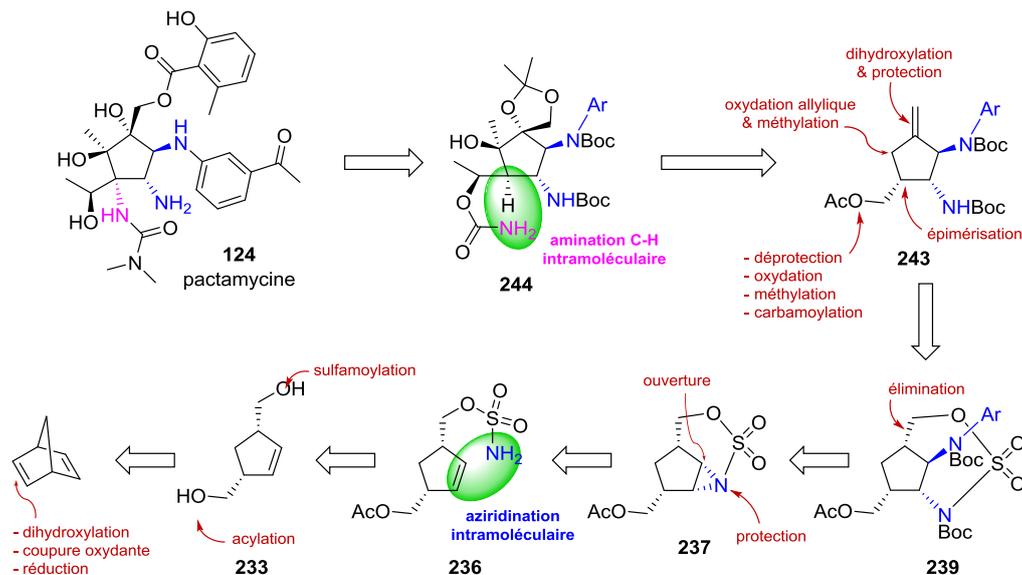


Schéma 73 : Rétrosynthèse envisagée pour accéder à la pactamycine

Dans l'optique de la synthèse totale, nous nous sommes tout d'abord focalisés sur la synthèse d'un intermédiaire hautement fonctionnalisé permettant également l'accès à des analogues. Ainsi, le sulfamate bicyclique **239** (cœur de la molécule) a été choisi comme intermédiaire clé.

2. Synthèse du sulfamate monoacylé

La première étape de la synthèse du sulfamate bicyclique **237** est une dihydroxylation du norbornadiène, précurseur commercial. Pour cela, ce dernier est traité par une quantité catalytique de tétraoxyde d'osmium et un

équivalent de *N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine en présence de pyridine dans un mélange *tert*-butyl alcool/H₂O (**Schéma 74**).⁹⁹ Après 16 heures de réaction à 100 °C, le diol **231** a été isolé avec un rendement de 71%.

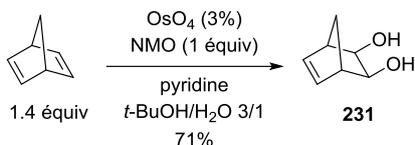


Schéma 74 : Étape de dihydroxylation

Le diol **231** a ensuite été engagé dans une étape de coupure oxydante en présence de periodate de sodium dans un mélange THF/H₂O. Le mélange réactionnel a été traité comme décrit dans la littérature⁹⁹ et après réduction par NaBH₄, seulement 27% de diol **233** ont été isolés (contre 82% dans la littérature), **Schéma 75**.

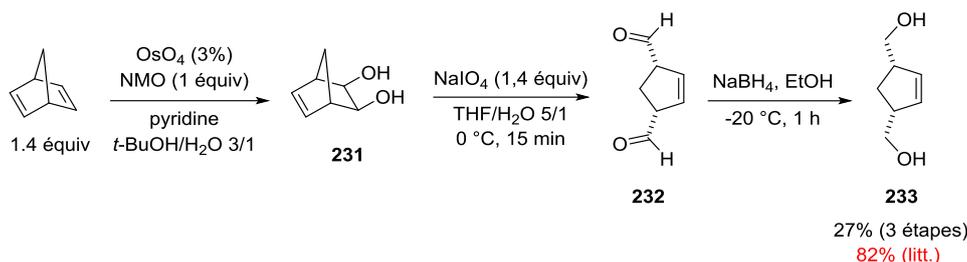
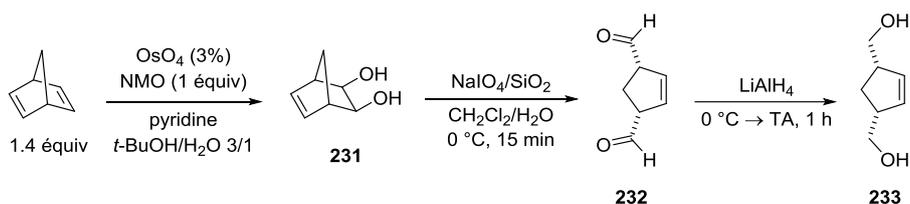


Schéma 75 : Transformation du norbornadiène en diol 262

Tout d'abord, nous avons suspecté une perte importante de dialdéhyde **232** lors de l'extraction. Nous avons alors décidé de modifier les conditions opératoires en pré-adsorbant l'eau sur de la silice (6,0 mL H₂O / 10 g SiO₂) afin de s'affranchir de l'étape d'extraction. Le **Tableau 11** ci-dessous rassemble les essais réalisés. Le changement de solvant permet de s'affranchir des problèmes de solubilité du dialdéhyde **232** (peu soluble dans le MTBE et le THF). De plus, le traitement du brut réactionnel par NaOH/H₂O après réduction par LiAlH₄ évite les étapes d'extraction longues et fastidieuses en vue d'une montée en échelle plus importante. Nous remarquons finalement qu'un léger excès de periodate de sodium et un milieu relativement dilué permettent d'obtenir un rendement satisfaisant de 66% sur une échelle intermédiaire (10 g de diol **233**).

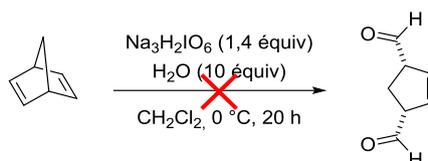


Entrée	Oxydant	Solvant	m _{substrat}	Rendement (2 étapes)
1	NaIO ₄ (1,1 équiv)	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O 5/1	0,5 g	78%
			3 g	51%
2	NaIO ₄ (1,5 équiv)	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O 8/1	3 g	78%
3	NaIO ₄ (1,4 équiv)	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O 10/1	10 g	66%

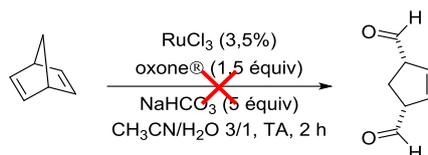
Tableau 11 : Optimisation de la séquence coupure oxydante/réduction

En parallèle, nous avons essayé de réaliser la coupure oxydante par différents réactifs. Le *para*-periodate de sodium n'a pas permis d'obtenir le dialdéhyde **232** (**Schéma 76**).

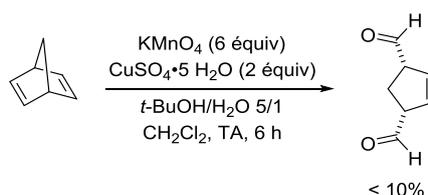
⁹⁹ Cook, M. J.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9302-9303.

Schéma 76 : Tentative de coupure oxydante par $\text{Na}_3\text{H}_2\text{IO}_6$

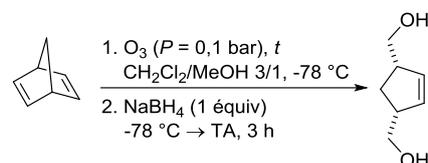
Compte tenu de ce résultat, nous avons tenté la coupure oxydante du norbornadiène par le système catalytique $\text{RuCl}_3/\text{oxone}^\circledast$ mis au point pour les oléfines par D. Yang et C. Zhang (Schéma 77).¹⁰⁰ L'analyse par CCM a révélé la présence de nombreux produits mais aucune trace de dialdéhyde n'a pu être observée par RMN ^1H .

Schéma 77 : Oxydation par le système catalytique $\text{RuCl}_3/\text{oxone}^\circledast$

Nous avons ensuite essayé d'oxyder le norbornadiène par un mélange permanganate de potassium/sulfate de cuivre comme décrit par l'équipe de Sütbeyaz (Schéma 78).¹⁰¹ Après purification sur gel de silice, nous avons isolé le dialdéhyde avec un rendement inférieur à 10%. De plus, lors de l'évaporation du solvant, nous avons pu remarquer que le dialdéhyde était très instable et se dégradait rapidement à température ambiante.

Schéma 78 : Oxydation par le système $\text{KMnO}_4/\text{CuSO}_4$

Nous avons alors tenté d'obtenir directement le diol **233** par une séquence ozonolyse/réduction *in situ*. Nous avons réalisé différents essais mais les résultats sont assez décevants (Tableau 12). L'oxydation sélective du norbornadiène n'étant pas facile à maîtriser et compte tenu des rendements très faibles, nous avons abandonné cette stratégie.



Entrée	Temps (<i>t</i>)	Rendement
1	18 min	20%
2	45 min	0%
3	60 min	0%

Tableau 12 : Tentatives d'ozonolyse/réduction

¹⁰⁰ Yang, D.; Zhang, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4814-4818.

¹⁰¹ Göksu, S.; Altundaş, R.; Sütbeyaz, Y. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1615-1621.

Finalement, nous avons décidé de continuer la synthèse tout en sachant que cette étape restait à optimiser. La synthèse se poursuit par une étape de monoacétylation, assurant la désymétrisation du diol **233** en protégeant sélectivement une des deux fonctions alcools primaires. Tout d'abord, nous nous sommes concentrés sur l'acétylation racémique avant d'envisager le développement d'une version énantiosélective. Pour cela, le diol **233** est traité par un équivalent d'anhydride acétique dans de la pyridine (**Schéma 79**). À l'issue de cette réaction, trois produits ont été isolés : le produit monoacétylé désiré **234** (48%), le dérivé diacétylé **235** (31%) et le produit de départ restant (20%).

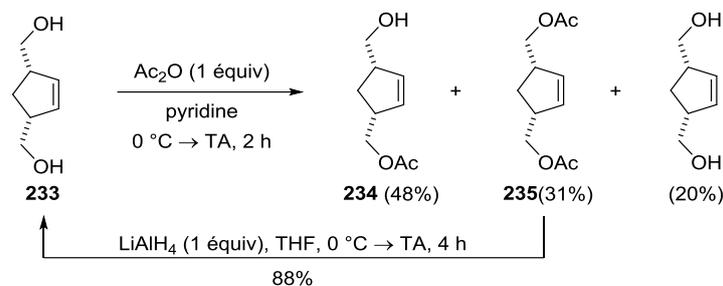


Schéma 79 : Monoacétylation par voie chimique

Afin de recycler le produit secondaire, le dérivé diacétylé **235** a été réduit en diol de départ par l'hydrure mixte de lithium et aluminium. Après purification, le diol **233** a été isolé avec un rendement de 88% et a pu être à nouveau engagé dans l'étape d'acétylation.

Le rendement de la monoacétylation étant correct et le produit diacétylé pouvant être recyclé, nous avons continué la synthèse sans optimiser cette étape de protection. Cependant, avant de nous intéresser à l'étape de sulfamoylation, nous avons réalisé quelques essais de désymétrisation enzymatique dans l'optique de développer une version énantiosélective, indispensable pour obtenir la pactamycine naturelle. Le groupe de Sicsic a publié en 1992 des conditions expérimentales pour ce substrat mettant en jeu la lipase *Candida Rugosa* de type VII et de l'acétate de vinyle.¹⁰² Les auteurs décrivent l'obtention du composé monoacétylé **234** avec un rendement de 68% et un excès énantiomérique de 97%. Nous avons essayé de reproduire cette réaction dans les mêmes conditions en milieu thermostaté (20, 25 et 30 °C) sans pouvoir observer la formation du produit attendu; seul du produit de départ a été récupéré en fin de réaction (**Schéma 80**). Nous avons également réalisé la réaction en présence de deux équivalents d'acétate de vinyle; sans obtenir le dérivé monoacétylé.

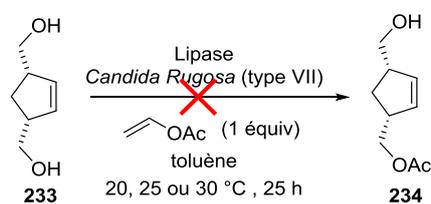


Schéma 80 : Monoacétylation enzymatique

Avant de se focaliser sur la mise au point de la version énantiosélective de la monoacétylation, nous avons préféré nous assurer que la stratégie envisagée permettait bien d'obtenir l'intermédiaire avancé **239**. Aussi, nous avons poursuivi la synthèse en version racémique; le développement de la désymétrisation énantiosélective restant à faire.

¹⁰² Mekrami, M.; Sicsic, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 431-436.

Le composé **234** est alors engagé dans une étape de sulfamoylation. Le chlorure de sulfamoyle est généré *in situ* par ajout d'acide formique sur l'isocyanate de chlorosulfonyle; l'alcool monoprotégé **234** dilué dans du *N,N*-diméthylacétamide est ensuite ajouté (**Schéma 81**).¹⁰³ Après purification, le sulfamate **236** est obtenu avec un rendement satisfaisant de 75%.

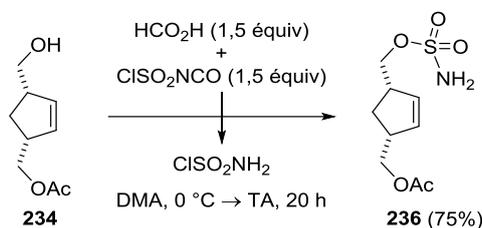


Schéma 81 : Réaction de sulfamoylation

L'intermédiaire **236** a été synthétisé sous forme racémique en cinq étapes; un travail d'optimisation reste à faire avant d'envisager une montée en échelle. Cependant, avant de réaliser ce travail nous avons continué la synthèse jusqu'à l'intermédiaire clé **239** afin de valider la première partie de la stratégie proposée.

3. Aziridination et ouverture sélective

La réaction d'aziridination intramoléculaire constitue la première étape clé faisant appel à la chimie des nitrènes. Nous avons commencé par appliquer les conditions développées au laboratoire à base de cuivre (I) et d'iodosylbenzène, réactif d'iode hypervalent (**Schéma 82**).¹⁰⁴ L'aziridine **237** désirée a été obtenue avec un rendement assez modeste de 35%.

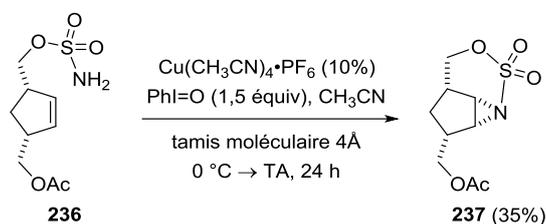


Schéma 82 : Aziridination intramoléculaire catalysée au cuivre

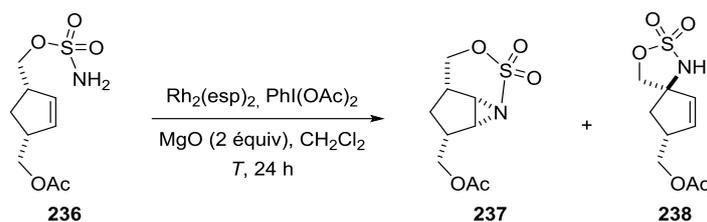
Nous avons alors décidé de tester le système catalytique mis au point par l'équipe de Justin Du Bois dans le cadre de la synthèse totale de la (-)-Agelastatine A.⁹⁷ La réaction catalysée par 1% de complexe de dirhodium Rh₂(esp)₂ a permis d'obtenir l'aziridine avec un rendement de 48% (entrée 1, **Tableau 13**), supérieur à celui obtenu avec le cuivre (35%). Cependant, dans ces conditions nous observons également la formation du sulfamate spiranique **238** (2%), non observé dans le cas de la catalyse au cuivre. L'aziridine **237** et le produit secondaire **238** résultant de l'amination C-H en position allylique activée ont été séparés par chromatographie sur gel de silice.

L'optimisation de l'étape d'aziridination dans les conditions de Du Bois présentait un double objectif : augmenter le rendement tout en limitant la formation du produit secondaire d'amination C-H. La quantité de catalyseur a d'abord été doublée; ceci a permis d'atteindre 70% de rendement en aziridine (entrée 2, **Tableau 13**). L'augmentation de la quantité de diacétate d'iodobenzène de 1,1 à 1,5 équivalent a également contribué à

¹⁰³ Okada, M.; Iwashita, S.; Koizumi, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7047-7051.

¹⁰⁴ Dauban, P.; Sanière, L.; Tarrade, A.; Dodd, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7707-7708; Duran, F.; Leman, L.; Ghini, A.; Burton, G.; Dauban, P.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2481-2483.

l'amélioration du rendement (entrée 3, **Tableau 13**). La réaction menée à plus basse température n'a pas donné de meilleur résultat (entrée 4, **Tableau 13**).



Entrée	Rh ₂ (esp) ₂	PhI(OAc) ₂	T	Rendements	
				Aziridine 237	Produit 238 d'amination C-H
1	1%	1,5 équiv	20 °C	48%	2%
2	2%	1,1 équiv	20 °C	70%	3%
3	2%	1,5 équiv	20 °C	75%	6%
4	2%	1,3 équiv	-20 °C → 20 °C	60%	> 15%

Tableau 13 : Aziridation intramoléculaire catalysée au rhodium

La structure de l'aziridine a été confirmée par l'obtention d'un cliché de diffraction des rayons X (**Figure 35**).

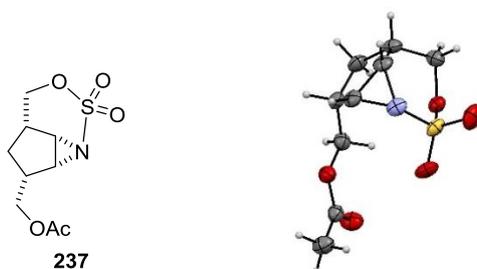


Figure 35 : Cliché de diffraction des rayons RX de l'aziridine 237

Une fois l'aziridine obtenue, nous nous sommes intéressés à l'étape d'ouverture par un nucléophile azoté afin de préparer l'intermédiaire clé **239**. L'ouverture par différents nucléophiles permet d'envisager des modifications au niveau de la partie aminoacétophénone du squelette de la pactamycine (**Schéma 73**). Les premières conditions testées sont inspirées des travaux menés au laboratoire concernant l'ouverture de diverses aziridines.¹⁰⁵ Tout d'abord, nous avons tenté d'ouvrir l'aziridine tricyclique **237** par l'aniline dans des conditions basiques, en présence de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène. Après vingt heures à température ambiante, l'aziridine de départ n'avait pas réagi. La réaction a ensuite été tentée en présence de trifluorure de bore, acide de Lewis susceptible d'activer l'aziridine; cela s'est révélé inefficace (**Schéma 83**).

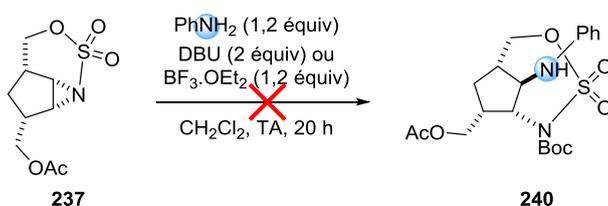


Schéma 83 : Tentatives d'ouverture par l'aniline

¹⁰⁵ Duran, F.; Leman, L.; Ghini, A.; Burton, G.; Dauban, P.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2481-2483; Malik, G.; Estéoule, A.; Retailleau, P.; Dauban, P. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7438-7448; Valle, M. S.; Saraiva, M. F.; Retailleau, P.; de Almeida, M. V.; Dodd, R. H. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5592-5599.

Nous avons alors essayé d'ouvrir l'aziridine par la benzylamine, plus nucléophile que l'aniline. En présence d'une quantité catalytique de triéthylamine, un seul produit d'ouverture est formé. Après purification et analyse des spectres RMN, il s'est avéré qu'il ne s'agissait pas du produit d'ouverture **241** désiré mais du régioisomère **242** (Schéma 84).

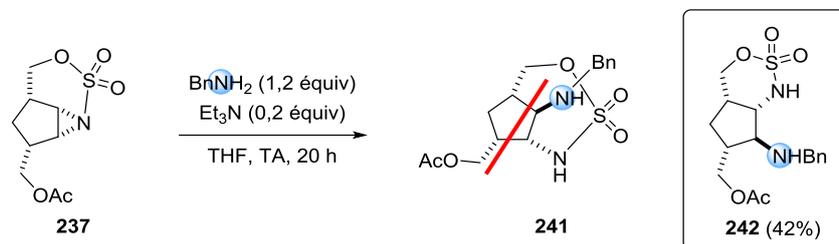


Schéma 84 : Essai d'ouverture avec la benzylamine

Compte tenu de ces premiers résultats assez décevants, nous nous sommes rapprochés des travaux réalisés par Du Bois *et al.* concernant la synthèse totale de la (-)-Agelastatine A.⁹⁷ En effet, une des étapes clés de leur stratégie repose sur l'ouverture d'une aziridine similaire (Schéma 85). Dans leur cas, la substitution nucléophile par l'azoture de sodium se fait sur l'atome « interne » de l'aziridine tricyclique **245**, contrairement à ce que nous avons obtenu lors de l'ouverture avec la benzylamine.

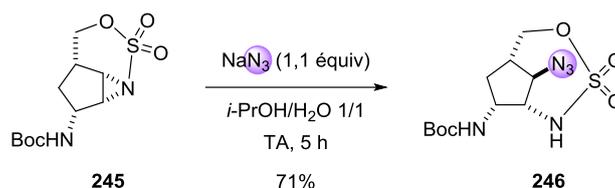


Schéma 85 : Ouverture régiosélective de l'aziridine **245**

D'un point de vue synthétique, l'ouverture par un azoture à la place d'une amine aromatique ou benzylique engendre quelques modifications au niveau de la stratégie initialement proposée. L'amine primaire présente sur le noyau central de la pactamycine proviendrait alors de l'azoture et non plus du sulfamate comme prévu initialement (Schéma 73). Nous avons donc modifié le schéma de synthèse en conséquence; la nouvelle approche rétrosynthétique est représentée sur le Schéma 86.

La première partie de la synthèse reste identique jusqu'à l'obtention du sulfamate bicyclique **247**. Après fonctionnalisation du carbone en α du sulfamate, le carbamate **251** pourrait être engagé dans une réaction d'amination C-H pour former le carbamate spiranique **252**. Cet intermédiaire avancé permettrait ensuite d'accéder à la pactamycine et à des analogues après une suite de transformations fonctionnelles.

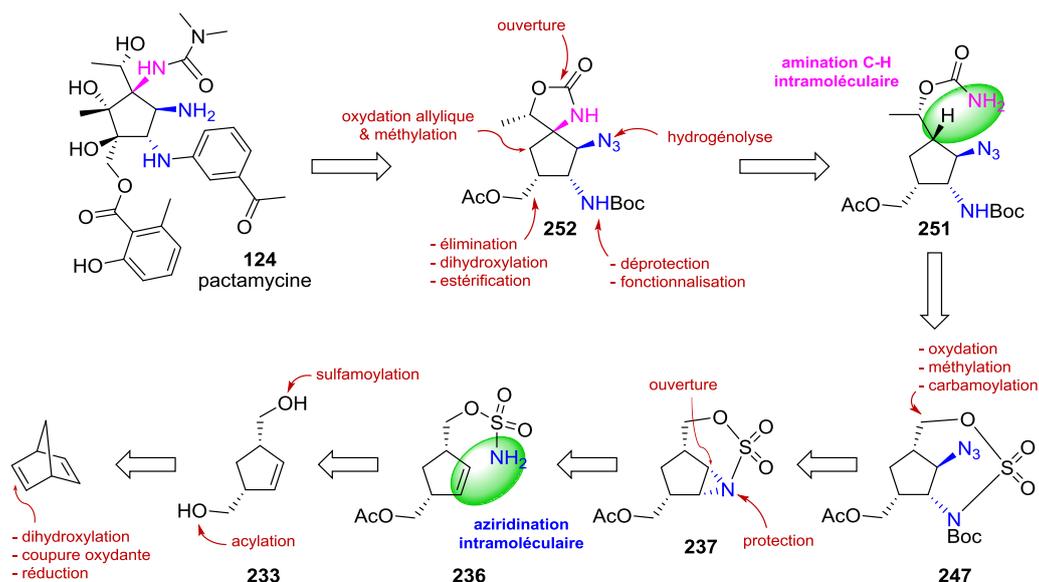
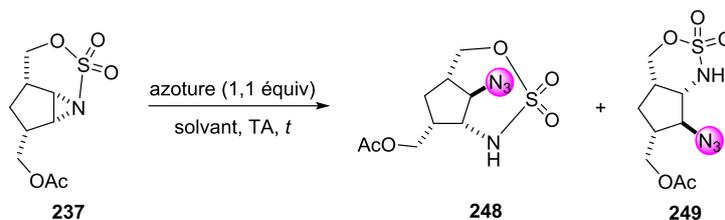


Schéma 86 : Rétrosynthèse révisée

Nous avons donc essayé d'ouvrir l'aziridine tricyclique **237** par l'azoture de sodium dans les conditions mises au point par le groupe de Justin Du Bois (entrée 1, **Tableau 14**).⁹⁷ Après purification, nous avons isolé 17% du régioisomère souhaité **248** et 31% du régioisomère **249** (non souhaité).



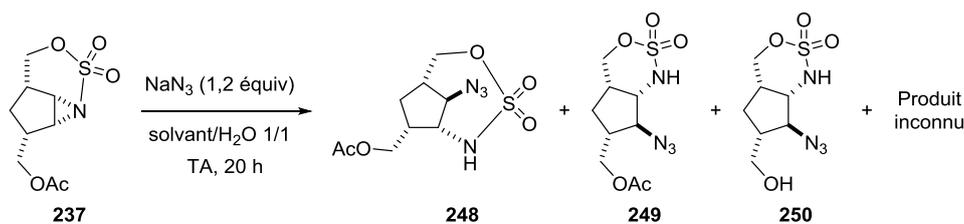
Entrée	Azoture	solvant	Temps (t)	Rendements	
				Produit 248	Produit 249
1	NaN ₃	<i>i</i> -PrOH/H ₂ O 1/1	5 h	17%	31%
2	(<i>n</i> -Bu) ₄ NN ₃	THF	2 h	0%	27%
3	TMSN ₃	THF	18 h	0%	0%

Tableau 14 : Premiers essais d'ouverture par différents azotures

Nous avons changé la source d'azoture en réalisant la réaction avec l'azoture de tétrabutylammonium; 27% du régioisomère non souhaité ont été isolés (entrée 2, **Tableau 14**).

L'ouverture par l'azoture de triméthylsilane, quant à elle, n'a pas permis d'obtenir un quelconque produit; seul du produit de départ a été récupéré (entrée 3, **Tableau 14**).

Nous avons étudié l'influence du solvant sur la réaction dans l'espoir d'inverser la régiosélectivité. Les essais réalisés sont rassemblés dans le **Tableau 15**. Les premières tentatives (entrées 1 à 6, **Tableau 15**) ont conduit à l'obtention majoritaire du régioisomère non désiré. De plus, dans tous les cas excepté avec l'acétate d'éthyle, nous avons observé la formation de deux produits secondaires minoritaires : l'un a pu être caractérisé, il s'agit du produit d'ouverture déprotégé **250** et l'autre n'a pas pu être isolé mais il pourrait s'agir de l'autre régioisomère du produit d'ouverture déprotégé.



Entr\u00e9e	Solvant	Proportions relatives (rendement isol\u00e9)		
		R\u00e9gioisom\u00e8re 248	R\u00e9gioisom\u00e8re 249	Produit d'ouverture 250
1	CH ₃ CN	27%	60%	13%
2	DMF	29%	61%	10%
3	DME	29%	62%	9%
4	dioxane	27%	61%	12%
5	THF	29%	55%	16%
6	ac\u00e9tone	29%	58%	13%
7	AcOEt	37%	63%	0%
8	AcOEt/H ₂ O 2/1	37% (29%)	63% (46%)	0%

Tableau 15 : Influence du solvant sur l'ouverture de l'aziridine

Compte tenu de ces r\u00e9sultats assez peu satisfaisants, nous avons r\u00e9alis\u00e9 deux essais suppl\u00e9mentaires en pr\u00e9sence d'un m\u00e9lange AcOEt/H₂O avec des proportions diff\u00e9rentes. Les proportions relatives des deux solvants ne semblent pas avoir d'influence sur la r\u00e9gios\u00e9lectivit\u00e9 d'ouverture (entr\u00e9es 7 et 8, **Tableau 15**). Le m\u00e9lange AcOEt/H₂O 2/1 (entr\u00e9e 8, **Tableau 15**) a permis d'obtenir 29% de produit d\u00e9sir\u00e9 **248** mais le r\u00e9gioisom\u00e8re **249** reste tout de m\u00eame majoritaire (46%); 12% de produit de d\u00e9part ont \u00e9t\u00e9 r\u00e9cup\u00e9r\u00e9s. Les structures des deux r\u00e9gioisom\u00e8res ont \u00e9t\u00e9 confirm\u00e9es par l'obtention de clich\u00e9s de diffraction des rayons X (**Figure 36**).

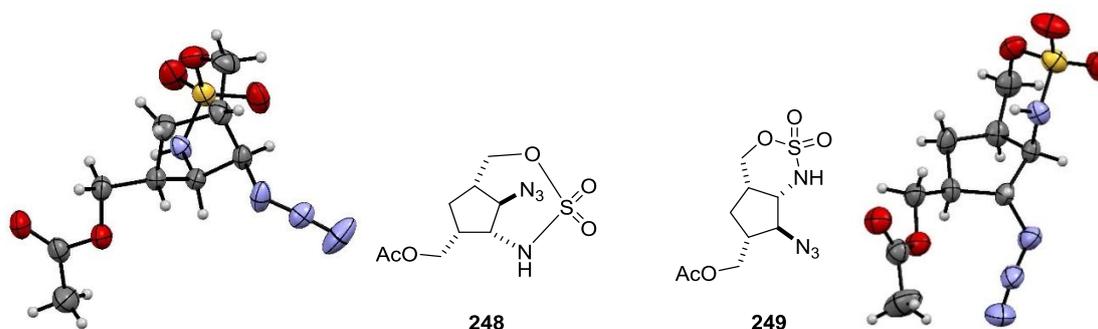


Figure 36 : Clich\u00e9s de diffraction des rayons RX des produits d'ouverture 248 et 249

Bien que notre substrat tricyclique **237** ressemble fortement \u00e0 l'aziridine **245**, les r\u00e9gios\u00e9lectivit\u00e9s observ\u00e9es sont invers\u00e9es. La seule diff\u00e9rence entre ces deux compos\u00e9s se trouve au niveau de la cha\u00eene lat\u00e9rale sur le noyau cyclopentane tricyclique. Dans notre cas, il s'agit d'un alcool prot\u00e9g\u00e9 par un groupe ac\u00e9tyle et espac\u00e9 d'une unit\u00e9 CH₂ alors que l'aziridine **245** porte une amine primaire prot\u00e9g\u00e9e sous forme de Boc et directement reli\u00e9e au c\u00f4ur cyclopentane. Cette diff\u00e9rence au niveau de la cha\u00eene lat\u00e9rale en α de l'aziridine semble jouer un r\u00f4le primordial dans l'ouverture du compos\u00e9 tricyclique (**Figure 37**).

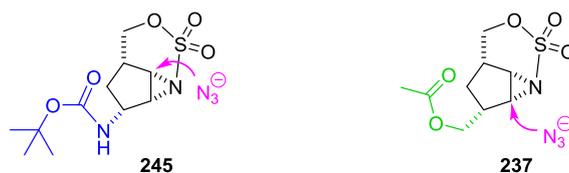


Figure 37 : Régiosélectivités d'ouverture des aziridines 237 et 245

L'absence de contrôle au niveau de la régiosélectivité d'ouverture de l'aziridine 237 a fortement compris la stratégie envisagée.

V. Conclusion

La pactamycine a suscité l'intérêt de nombreux groupes de chimistes de synthèse. La synthèse totale de cette molécule est à la fois un défi ambitieux mais aussi extrêmement complexe compte tenu de son noyau aminocyclopentitol hautement fonctionnalisé. À ce jour, seuls les groupes d'Hanessian et Johnson ont réussi à terminer la synthèse totale de cette molécule. Le premier a obtenu la molécule cible en trente-deux étapes avec un rendement global de 1,1%. La stratégie élégante et particulièrement efficace de Johnson *et al.*, publiée après que nous ayons commencé à travailler sur le sujet, a permis de synthétiser la pactamycine en quinze étapes avec un rendement global de 1,9%. Cette voie de synthèse permet également d'accéder très facilement à des analogues car la diversité moléculaire est introduite dans les dernières étapes.

Souhaitant valoriser l'expérience acquise au sein du laboratoire dans le domaine des transferts catalytiques de nitrènes et étant donné l'intérêt suscité par cette molécule, nous nous sommes intéressés au développement d'une nouvelle voie d'accès. La stratégie de synthèse envisagée est basée sur des réactions d'aziridination et d'amination C-H. Malgré quelques difficultés rencontrées dès le début de la synthèse, nous avons réussi à obtenir l'aziridine tricyclique 237 en six étapes à partir du norbornadiène (18%). L'ouverture de cette dernière par différents nucléophiles azotés (aniline, benzylamine, azoture) en faveur du régioisomère non désiré nous a empêchés de valider la première partie de la stratégie et nous a, de ce fait, contraints à revoir la rétrosynthèse initialement proposée (Schéma 87).

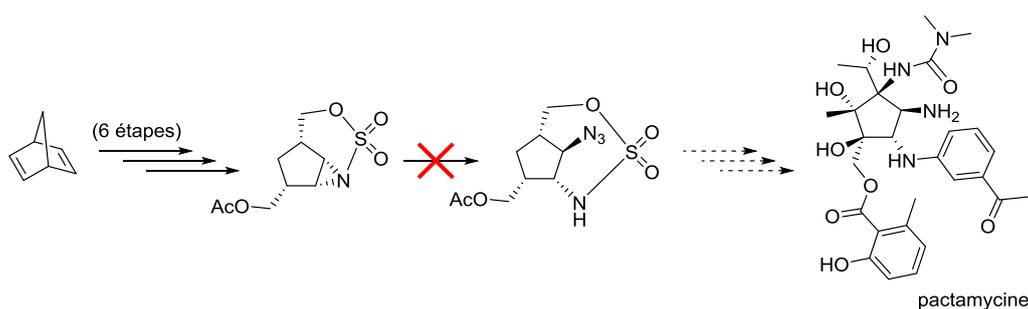


Schéma 87 : Bilan sur la stratégie envisagée

Travaillant en parallèle sur d'autres projets, j'ai préféré consacrer la fin de ma thèse au développement de méthodologies de synthèse. Ce projet de synthèse totale en collaboration avec Benjamin Darses a été poursuivi par Lucie Jarrige au cours de son stage de M2.

PARTIE II :

RÉACTIONS MULTICOMPOSANTS,

ISONITRILES ET 1,4-BENZOXAZIN-3-ONES

CHAPITRE 3 :

Étude et extension du champ d'application du couplage de Passerini-Smiles

Publication

Martinand-Lurin, E.; Dos Santos, A.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Retailleau, P. *Chem. Comm.*, **2014**, 50, 2214-2217.

I. Présentation générale

1. Historique

Historiquement, le couplage de Passerini (P-3CR) a été la première réaction multicomposant développée impliquant des isonitriles (**Schéma 88**).¹⁰⁶ Il résulte de la réaction entre un acide carboxylique, un composé carbonylé (aldéhyde ou cétone) et un isonitrile. Compte tenu de la difficulté de synthèse des isonitriles, cette réaction est restée très longtemps inexploitée. En effet, à cette époque, aucune méthode générale et efficace ne permettait d'obtenir les isonitriles.

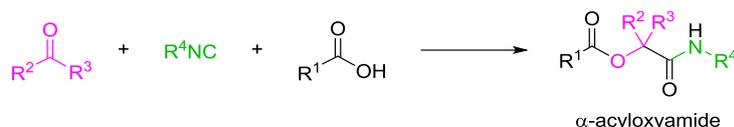


Schéma 88 : Réaction de Passerini

À partir de 1958, la chimie des isonitriles a connu un réel essor suite au développement de nouvelles méthodes de préparation basées sur la déshydratation de *N*-formylamides. Dans un premier temps, celle-ci a été effectuée en présence de phosgène.¹⁰⁷ Malgré la toxicité de ce dernier, cette voie de synthèse a permis d'obtenir des isonitriles diversement fonctionnalisés (**Schéma 89**).

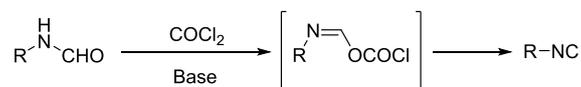


Schéma 89 : Synthèse d'isonitriles à partir de *N*-formamides

En 1972, Ugi a mis au point de nouvelles conditions opératoires permettant de s'affranchir de l'utilisation du phosgène. Deux stratégies alternatives ont été développées : la première est basée sur l'utilisation d'un mélange biphasique dichlorométhane/eau en présence d'un catalyseur de transfert de phase.¹⁰⁸ Ce système a permis d'améliorer la sélectivité de l'attaque du dichlorocarbène sur l'amine primaire (**Schéma 90**).¹⁰⁹

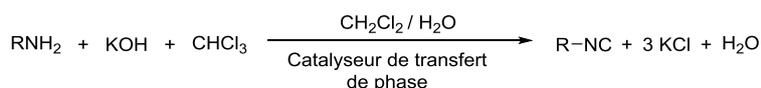


Schéma 90 : Synthèse de Hofmann améliorée par Ugi

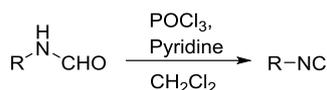
La deuxième stratégie consiste à utiliser du trichlorure phosphonique (desséchant inorganique) en présence d'une base telle qu'une amine (triéthylamine, pyridine, diisopropylamine ou DABCO). Le procédé le plus couramment utilisé est le mélange POCl_3 /pyridine (**Schéma 91**).

¹⁰⁶ Passerini, M.; Simone, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126-129; Passerini, M. R., G. *Gazz. Chim. Ital.* **1931**, *61*, 964-969; Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1922**, *52*, 432-435; Banfi, L.; Riva, R., *The Passerini Reaction*. John Wiley & Sons, Inc.: **2005**, Vol. 65, 1-140.

¹⁰⁷ Ugi, I.; Meyr, R. *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 702-703.

¹⁰⁸ Tous les isonitriles utilisés pour cette étude ont été synthétisés selon cette méthode.

¹⁰⁹ Weber, W. P.; Gokel, G. W.; Ugi, I. K. *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 587-587; George W. Gokel; Ronald P. Widera; Weber, W. P. *Org. Synth.* **1976**, *55*, 96.

Schéma 91 : Synthèse d'isonitriles à partir de *N*-formylamides et de POCl₃

Dans le même temps, Ugi *et al.* ont également décrit une variante importante de réaction multicomposant mettant en jeu quatre composants.

2. Réaction de Ugi

La réaction de Ugi (U-4CR) a été mise au point à la fin des années 50; elle permet de synthétiser en une seule étape des α -aminoamides.¹¹⁰ Elle met en jeu une amine, un composé carbonylé, un isonitrile et un acide carboxylique (Schéma 92). La formation de deux liaisons C-N (amide) a permis de valoriser cette réaction multicomposant en synthèse peptidique.

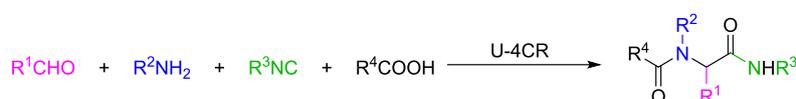


Schéma 92 : Réaction de Ugi (U-4CR)

La réaction est d'autant plus favorable qu'elle est réalisée dans un solvant polaire (ex : méthanol, éthanol, trifluoroéthanol), en milieu concentré. Le mécanisme communément admis pour cette réaction se déroule en cinq étapes (Schéma 93).

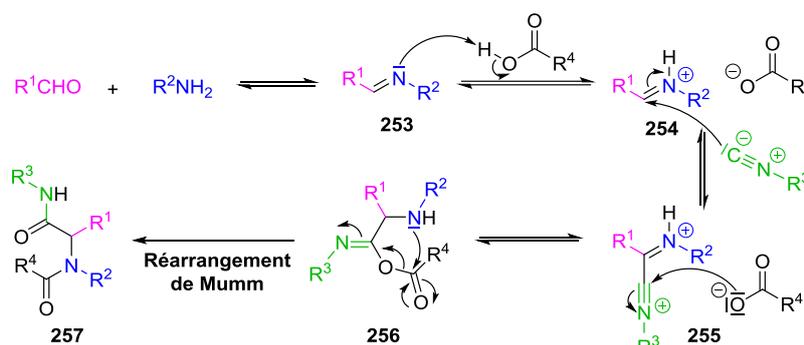


Schéma 93 : Mécanisme proposé pour la réaction de Ugi

La réaction débute par la condensation de l'amine sur le composé carbonyle. L'imine **253** formée est alors protonée pour former l'iminium correspondant **254**. Le carbone divalent de l'isonitrile s'additionne ensuite sur le centre électrophile de l'iminium pour conduire au nitrilium **255**. Ce dernier est alors piégé par le carboxylate libéré précédemment. Enfin, un réarrangement de type Mumm (Schéma 94) permet d'obtenir l' α -aminoamide **257** attendu. L'irréversibilité de cette dernière étape déplace les équilibres précédents dans le sens de formation du produit attendu.

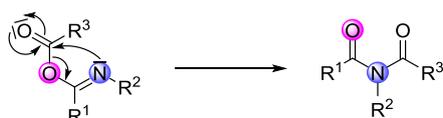


Schéma 94 : Réarrangement de Mumm 1,3 (O,N)

¹¹⁰ Ugi, I. M., R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 373-388. Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267-268.

En faisant varier la nature des réactifs engagés dans la réaction, plusieurs bibliothèques d' α -amidoamides ont rapidement pu être synthétisées. Bien que le couplage de Passerini ait été découvert dans les années 1920, ce n'est qu'une quarantaine d'années après qu'il a réellement été exploité.

3. Réaction de Passerini

Cette réaction à trois composants (3-CR) permet d'obtenir efficacement des α -acyloxyamides (**Schéma 95**).

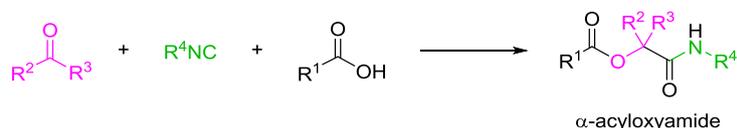


Schéma 95 : Réaction de Passerini

Le mécanisme de cette réaction a donné lieu à de nombreuses discussions.¹¹¹ Expérimentalement, il a été observé que l'avancement de la réaction dépendait des trois réactifs,¹¹² que la condensation se faisait à concentration élevée et qu'elle était accélérée dans les solvants peu polaires.¹¹³ Ugi a été le premier à proposer un mécanisme tenant compte de ces observations.¹¹⁴ Il suggéra un mécanisme impliquant uniquement des espèces non chargées. En effet, un mécanisme ionique en trois étapes (protonation du carbonyle, formation du nitrilium et réaction avec le carboxylate) était incompatible avec les conditions réactionnelles (**Schéma 96**).

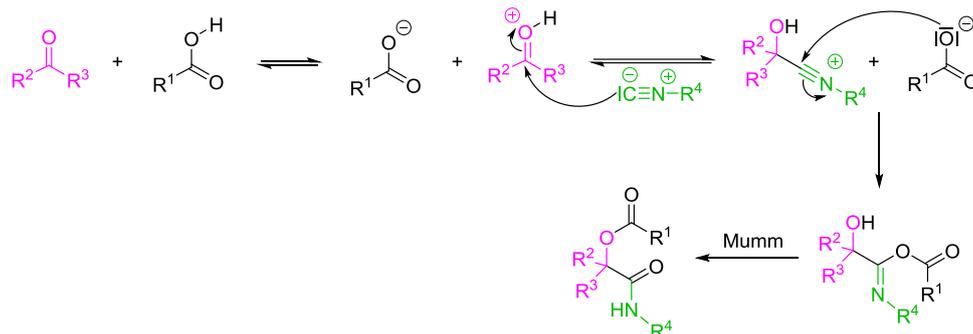


Schéma 96 : Mécanisme ionique en trois étapes

Le mécanisme communément admis se compose de trois étapes : après activation de l'aldéhyde **259** par l'acide carboxylique **258** via des liaisons hydrogènes, l'isonitrile s'additionne sur le carbone électrophile de l'adduit **260** pour former l'imidoyle **261**.¹¹⁵ La formation de l' α -acyloxyamide final **262** est due à un réarrangement dit de Mumm qui consiste en un transfert intramoléculaire d'acyle (**Schéma 97**).¹¹⁶

¹¹¹ Baker, R. H.; Stanonis, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 699-702; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, *3*, 644-657; Hagedorn, I.; Eholzer, U. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 936-940; Kagen, H.; Lillien, I. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3728-3731; Saegusa, T.; Taka-ishi, N.; Fujii, H. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 3795-3798; Seebach, D.; Adam, G.; Gees, T.; Schiess, M.; Weigand, W. *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 507-517; Carofiglio, T.; Cozzi, P. G.; Floriani, C.; Chiesi-Villa, A.; Rizzoli, C. *Organometallics* **1993**, *12*, 2726-2736.

¹¹² Baker, R. H.; Stanonis, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 699-702.

¹¹³ Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, *1*, 8-21.

¹¹⁴ Ugi, I.; Meyr, R. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2229-2233.

¹¹⁵ Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210.

¹¹⁶ Initialement le réarrangement de Mumm consistait en un transfert 1,3 (O,N) d'un groupe acyle. Par la suite, cette dénomination a été étendue à d'autres types de transferts d'acyle.

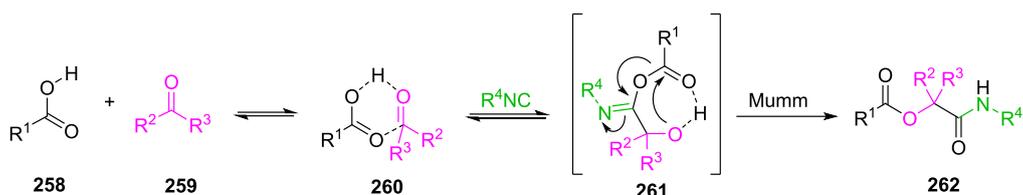
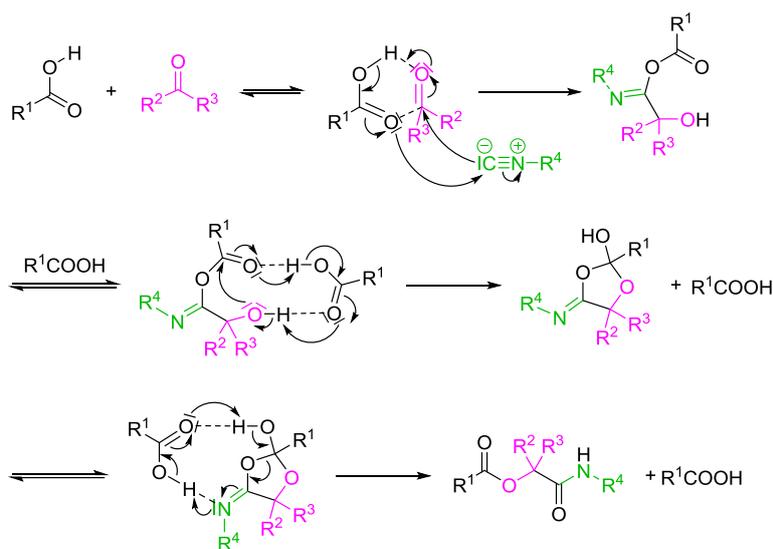


Schéma 97 : Mécanisme proposé pour la réaction de Passerini

Récemment, Maeda *et al.* ont proposé un mécanisme proche de celui de Ugi.¹¹⁷ D'après les calculs théoriques, le mécanisme ferait intervenir deux molécules d'acide carboxylique. En effet, la seconde molécule d'acide permettrait d'assister les transferts de protons lors du réarrangement de Mumm (**Schéma 98**).


 Schéma 98 : Mécanisme proposé par Maeda *et al.*

Cette réaction multicomposant a notamment été utilisée en tant qu'étape clé dans la synthèse totale de l'Eurystatine A publiée en 2001 par l'équipe de Stemple (**Schéma 99**).¹¹⁸

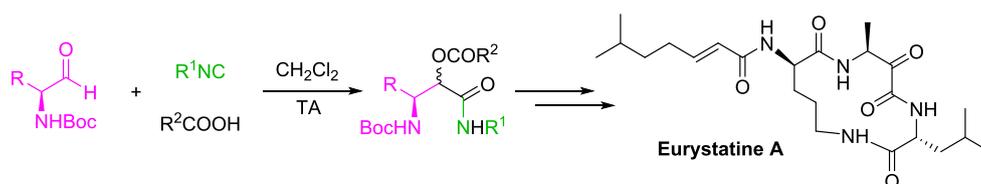


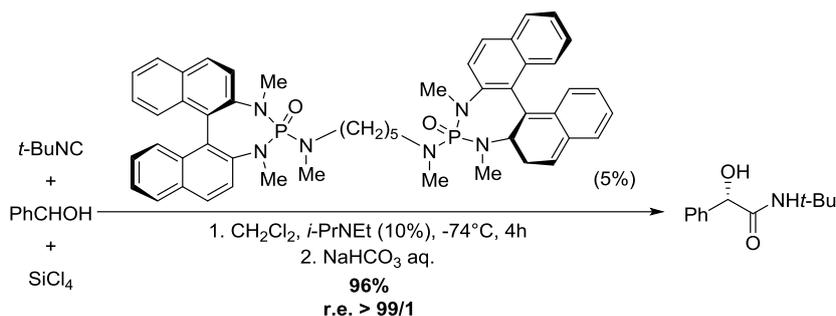
Schéma 99 : Synthèse de l'Eurystatine A

Plus récemment, différentes versions asymétriques de la réaction de Passerini ont été mises au point.¹¹⁹ Le groupe de Denmark a notamment mis au point un système biphosphoramide chiral/SiCl₄ compatible avec de nombreux aldéhydes et isocyanures et assurant l'obtention de bons rendements et d'excellentes énantiosélectivités (**Schéma 100**).

¹¹⁷ Maeda, S.; Komagawa, S.; Uchiyama, M.; Morokuma, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 644-649.

¹¹⁸ Owens, T. D.; Araldi, G.-L.; Nutt, R. F.; Semple, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6271-6274.

¹¹⁹ Denmark, S. E.; Fan, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7825-7827; Denmark, S. E.; Fan, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9667-9676; Kusebauch, U.; Beck, B.; Messer, K.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4021-4024; Andreana, P. R.; Liu, C. C.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4231-4233; Wang, S.-X.; Wang, M.-X.; Wang, D.-X.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 388-391.

Schéma 100 : Réaction de Passerini énantiosélective mise au point par Denmark *et al.*

4. Réarrangement de Smiles

Les premières observations expérimentales de ce type de réarrangement ont été rapportées par R. Henriques et O. Hinsberg à la fin du XIX^{ème} siècle. Dans les années 1930, Samuel Smiles et Leonard Arthur Warren ont eux aussi effectué des réarrangements de systèmes aromatiques tels que le *bis*-naphthyl- β -hydroxythioéther **263** ou la 2-hydroxy-5-méthyl-2'-nitrodiphényl sulfone **264** (Schéma 101).^{120,121} En piégeant un intermédiaire de type spiro, ils ont pu déterminer avec certitude la nature de la migration réalisée.¹²²

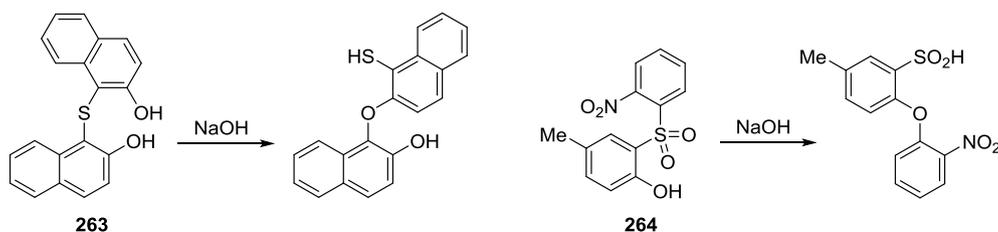


Schéma 101 : Exemples de réarrangement de Smiles

Ainsi, le réarrangement de Smiles est une réaction de substitution nucléophile aromatique intramoléculaire réversible passant par un complexe de Meisenheimer de type spiro. Après formation de ce dernier, il subit une réouverture pour aboutir au produit réarrangé (Schéma 102). Formellement, cela correspond au transfert du groupe aryle d'un atome X porté par le cycle vers un autre atome Y. Les principaux atomes engagés dans ces migrations sont des atomes d'azote, d'oxygène, de soufre.

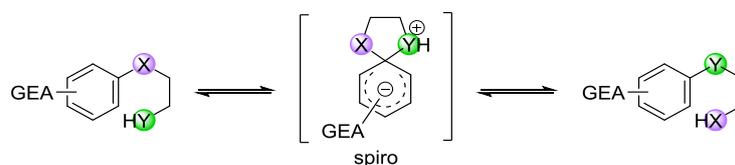


Schéma 102 : Représentation générale du réarrangement de Smiles

D'après les exemples décrits dans la littérature, l'intermédiaire spiro est très souvent un bicyclic [6,6] ou [6,5].¹²³ Lors de cette migration, le caractère nucléophile de Y, la présence d'un bon groupe partant X et l'activation du système aromatique par des groupes électroattracteurs pouvant stabiliser l'intermédiaire spiro anionique sont des

¹²⁰ Warren, L. A.; Smiles, S. *J. Chem. Soc.* **1930**, 956-963.

¹²¹ Levy, A. A.; Rains, H. C.; Smiles, S. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1931**, 3264-3269; Evans, W. J.; Smiles, S. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1935**, 1263-1265.

¹²² Warren, L. A.; Smiles, S. *J. Chem. Soc.* **1930**, 1327-1331.

¹²³ Burnett, J. F.; Zahler, R. E. *Chem. Rev.* **1951**, 49, 273-412.

éléments déterminants. Dans de nombreux travaux, les cycles aromatiques sont activés par des substituants nitro en position *ortho* ou *para*; la position *mé*ta, quant à elle, n'est pas favorable à la formation de l'intermédiaire spiro. Ce réarrangement a été très largement utilisé en chimie médicinale car il permet un accès facile à des dérivés de type amino-pyridine et -pyrimidine. Par exemple, le groupe de Lu a publié le réarrangement *O-N* des 2-pyrimidinyloxy-*N*-arylbenzylamines en milieu acide (Schéma 103).¹²⁴

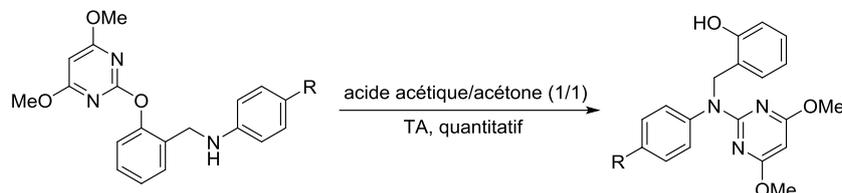


Schéma 103 : Exemple de réarrangement de Smiles conduisant à la formation d'une amino-pyrimidine

5. Couplages de Ugi- et Passerini-Smiles

En 2005, le groupe de Laurent El Kaïm et de Laurence Grimaud ont mis au point une variante de la réaction de Ugi en changeant l'acide carboxylique par un phénol électroniquement appauvri (Schéma 104).¹²⁵

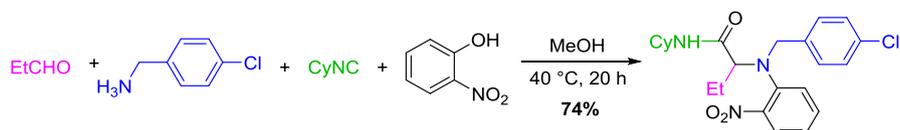


Schéma 104 : Premier exemple du couplage de Ugi-Smiles

Ce couplage met en jeu une réaction de Ugi dans laquelle le réarrangement final est un transfert intramoléculaire d'aryle *O-N* via un intermédiaire de type spiro [6,5] permettant le passage de l'arylimidate au *N*-arylaminoamide (Schéma 105). L'étude théorique menée par N. Chéron et *al.* a mis en évidence le rôle des liaisons hydrogènes dans ce réarrangement : elles permettent de stabiliser le complexe de Meisenheimer lors de la migration.¹²⁶

Le caractère irréversible de la dernière étape déplace l'ensemble des équilibres de la réaction vers la formation du produit attendu.

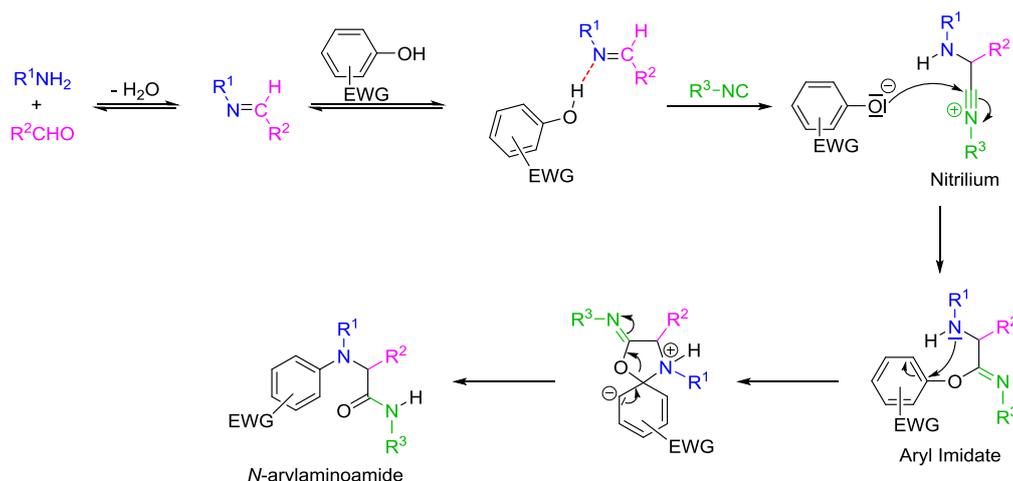


Schéma 105 : Mécanisme proposé pour la réaction de Ugi-Smiles

¹²⁴ Wang, H.-Y.; Liao, Y.-X.; Guo, Y.-L.; Tang, Q.-H.; Lu, L. *Synlett* **2005**, 2005, 1239-1242.

¹²⁵ El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7961-7964; El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 7749-7762.

¹²⁶ Chéron, N.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14929-14934.

L'année suivante, une variante analogue de la réaction de Passerini a été publiée en utilisant comme partenaire acide un phénol activé par un groupe électro-attracteur tel que l'*ortho*-nitrophénol (**Schéma 106**).¹²⁷ Dans ce cas, la dernière étape irréversible est un réarrangement de Smiles.

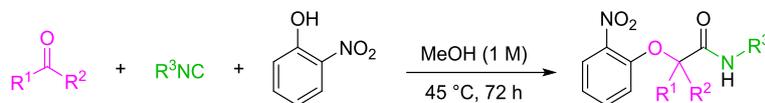


Schéma 106 : Réaction de Passerini-Smiles

L'atome de carbone du carbonyle n'étant pas très électrophile; il est nécessaire de choisir un phénol suffisamment acide pour l'activer. Les dérivés du 2-nitrophénol ($pK_a = 7,2$) se sont avérés être d'excellents partenaires pour ce couplage.

Le mécanisme proposé est analogue à celui proposé pour le couplage de Ugi-Smiles. Après activation de l'aldéhyde par le phénol *via* des liaisons hydrogènes, l'isonitrile s'additionne sur le carbone électrophile de l'adduit cyclique pour former l' α -hydroxyimidate. Enfin, le transfert d'aryle *O-O* permet le passage de l' α -hydroxyimidate au *O*-aryloxy carboxamide correspondant (**Schéma 107**).

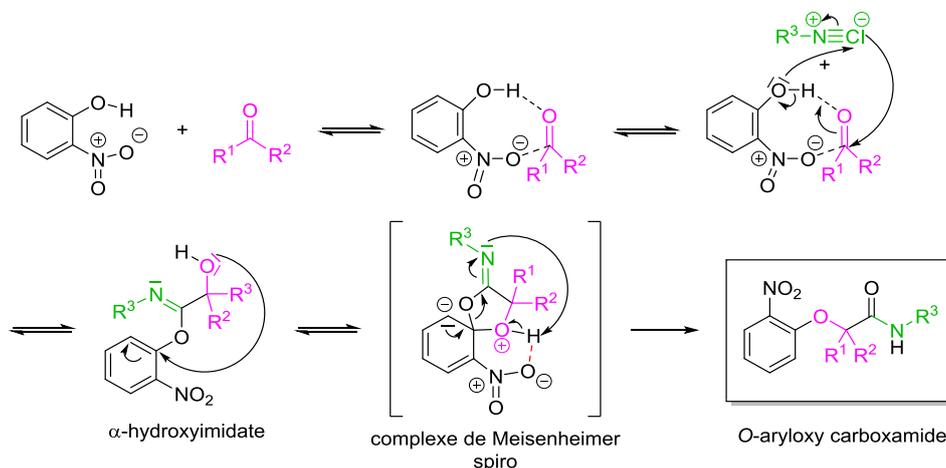


Schéma 107 : Mécanisme du couplage de Passerini-Smiles proposé

Alors que la réaction de Passerini se fait à température ambiante, le réarrangement final de la réaction de Passerini-Smiles nécessite un apport énergétique, réalisé par chauffage thermique. Il est également à noter que le transfert d'aryle *O-O* empêche le développement d'une version énantiosélective du couplage de Passerini-Smiles.

Dans le but d'explorer le champ d'application de ce nouveau couplage, divers composés carbonylés, isonitriles et phénols ont été testés. La réaction tolère aussi bien les aldéhydes aliphatiques qu'aromatiques mais est incompatible avec les aldéhydes α,β -insaturés. Comme dans la réaction de Passerini, les cétones non activées nécessitent un temps de réaction plus long (5 jours) et conduisent à des rendements modérés. En revanche, les α -halogénocétones permettent d'obtenir les produits attendus avec de bons rendements après 72 heures de réaction. La réaction a été tentée avec le *para*-nitrophénol mais aucune trace de produit de couplage n'a été observée alors que celui-ci a donné de bons résultats dans le cadre de la réaction de Ugi-Smiles. À première vue ce résultat est assez surprenant car l'acidité du 4-nitrophénol ($pK_a = 7,1$) est semblable à celle du 2-nitrophénol. Des essais d'activation par des acides de Lewis ($AlMe_3$, Et_2AlCl) ont été menés mais ils se sont révélés infructueux.

¹²⁷ El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5021-5023; El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Oble, J. J. *Org. Chem.* **2007**, 72, 4169-4180; Gizolme, M. Réactions multicomposants et isonitriles. Ecole Polytechnique, Palaiseau, **2007**, 151-174.

En revanche, la 5-nitro-8-hydroxyquinoline permet d'obtenir le produit de couplage avec un rendement de 60% (**Schéma 108**).

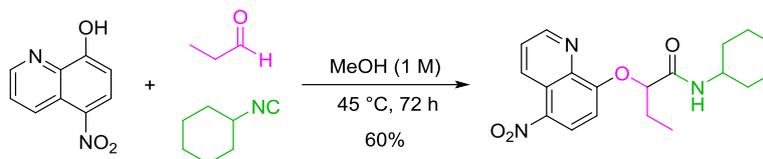


Schéma 108 : Couplage de Passerini-Smiles avec la 5-nitro-8-hydroxyquinoline

De même, des produits de Passerini-Smiles ont pu être formés avec des rendements satisfaisants à partir d'adduits de Mannich dérivés du 4-nitrophénol (**Schéma 109**).

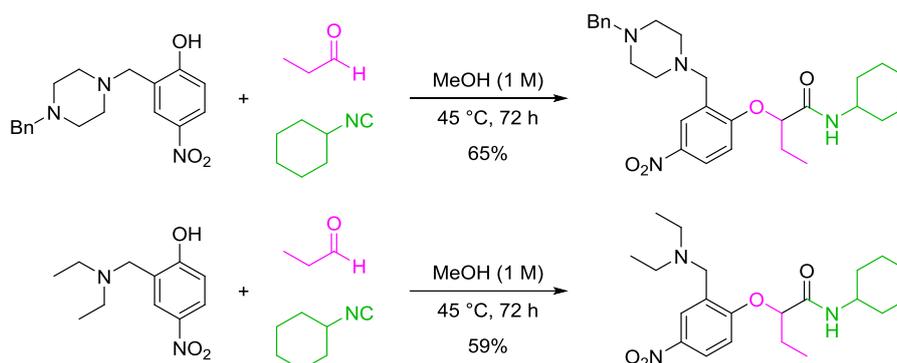


Schéma 109 : Couplages de Passerini-Smiles d'adduits de Mannich

Dans cette réaction tandem, le réarrangement de Smiles se fait entre deux atomes d'oxygène. Dans ce cas la migration est plus difficile que dans la réaction de Ugi-Smiles car l'atome d'oxygène qui est censé provoquer la migration est moins nucléophile que l'atome d'azote impliqué dans le couplage de Ugi-Smiles.

Les adduits de Mannich et la 5-nitro-8-hydroxyquinoline ont des atomes d'azote en *ortho* du groupe hydroxy du phénol qui semblent activer le couplage. En effet, l'existence d'une liaison hydrogène entre cet hétéroatome et le groupe OH de l'intermédiaire imidoyle active très certainement le caractère nucléophile de l'atome d'oxygène impliqué dans la migration de l'acyle.

Par ailleurs, l'importance des liaisons hydrogènes dans ce type de réarrangement a également été mise en évidence lors de l'étude théorique sur le réarrangement de Smiles menée par N. Chéron *et al.*¹²⁶

Ainsi, la différence de réactivité entre le 2-nitrophénol et le 4-nitrophénol s'explique très probablement de la même manière. La présence d'un groupe nitro en *ortho* du groupe hydroxy sur le phénol permet la formation d'une liaison hydrogène dans l'intermédiaire α -hydroxyimide, favorisant alors le réarrangement de Smiles (**Schéma 110**).

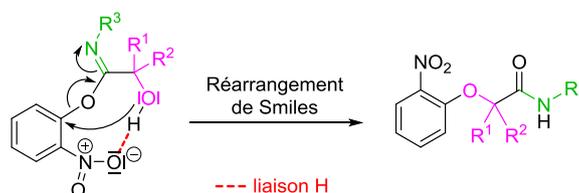


Schéma 110 : Intermédiaire activé par liaison hydrogène

La réaction de Passerini-Smiles ayant été développée au laboratoire par Marie Gizolme au cours de sa thèse, nous avons souhaité valoriser ces adduits en synthèse hétérocyclique.¹²⁷ Aussi, nous nous sommes tout d'abord concentrés sur la synthèse d'adduits de Passerini-Smiles.

II. Mise au point des conditions réactionnelles

1. Premiers essais et reproductibilité

La réaction de Passerini-Smiles développée au laboratoire est une voie d'accès rapide et efficace à des *O*-aryloxy carboxamides diversement substitués. Tout d'abord, nous avons essayé de reproduire la réaction décrite. Les premiers essais ont été assez décevants car les rendements étaient bien inférieurs à ceux rapportés. Par exemple, avec le propionaldéhyde (réaction de référence par la suite), le produit de couplage **265** n'a été isolé qu'avec un rendement de 41% (contre 80% décrit), **Schéma 111**.

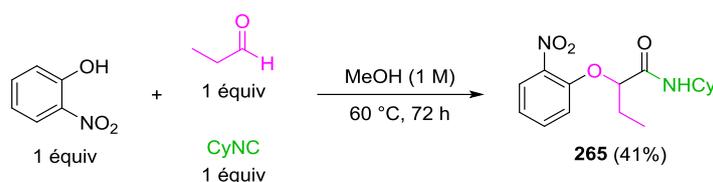


Schéma 111 : Premier essai réalisé (exemple de référence)

La réaction décrite se déroulant dans du méthanol (1 mol.L⁻¹) à 45 °C pendant 72 heures, il était fort probable qu'en fin de réaction il ne restait que très peu de solvant. Nous avons donc essayé de faire la réaction en se rapprochant au plus des conditions opératoires finales en diminuant la quantité de méthanol. L'augmentation de la concentration du milieu n'a pas permis d'améliorer la conversion de la réaction.

Confrontés à ce premier problème, nous avons alors décidé de chercher une solution en commençant par nous intéresser au choix du solvant.

2. Influence du solvant

En 2007, W.-M. Dai et H. Li ont mis au point des conditions opératoires pour réaliser sélectivement le couplage de Passerini en présence d'une amine tertiaire sans qu'il y ait formation compétitive de l'adduit de Ugi.¹²⁸ Dans notre cas, ces conditions ne nous ont pas permis de dépasser 30% de conversion (**Schéma 112**).

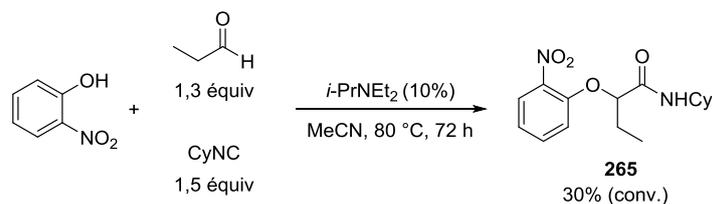


Schéma 112 : Conditions de Dai

Récemment, le développement d'une version sans solvant et nécessitant un temps de réaction plus court a permis d'augmenter significativement les rendements de la réaction de Passerini, notamment dans le cas des aldéhydes aromatiques.¹²⁹ De manière analogue, nous avons tenté le couplage de Passerini-Smiles sans solvant (**Schéma**

¹²⁸ Dai, W.-M.; Li, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12866-12876.

¹²⁹ Koszelewski, D.; Szymanski, W.; Krysiak, J.; Ostaszewski, R. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 1120-1127; Bousquet, T.; Jida, M.; Soueidan, M.; Deprez-Poulain, R.; Agbossou-Niedercorn, F.; Pelinski, L. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 306-308; Cui, C.; Zhu, C.; Du, X.-J.; Wang, Z.-P.; Li, Z.-M.; Zhao, W.-G. *Green Chem.* **2012**, *14*, 3157-3163.

113). Le rendement n'a pas été amélioré et nous avons en plus observé la formation de l'acétal **266** en quantité non négligeable (10%). Ce produit secondaire est d'autant plus gênant qu'il est difficile à éliminer par purification par chromatographie sur gel de silice. Des lavages en milieu acide n'ont pas permis de l'éliminer.

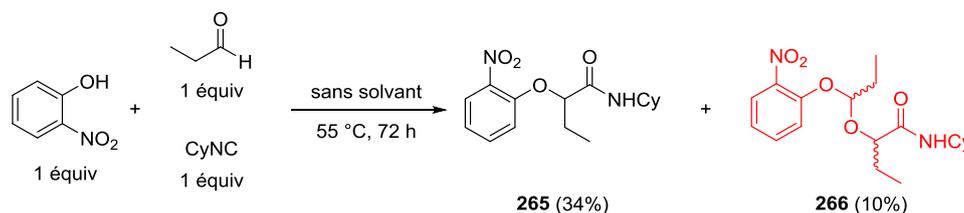


Schéma 113 : Réaction de Passerini-Smiles sans solvant

La formation de ce produit secondaire est très probablement liée au réarrangement de l'imidoyle, relativement difficile dans le cas d'une migration *O-O*. Étant donné la lenteur du réarrangement de Smiles dans ce cas et l'absence de solvant, l'atome d'oxygène libre de l'intermédiaire **268** obtenu après addition d'une molécule d'isonitrile sur le carbone électrophile de l'adduit cyclique **267** pourrait réagir préférentiellement sur une deuxième molécule d'aldéhyde pour former l'intermédiaire **269**. Ce dernier pourrait ensuite évoluer vers un intermédiaire cyclique de type iminoacétal **270**. Enfin, l'addition du phénolate conduirait à la formation de l'acétal final **266** (**Schéma 114**).

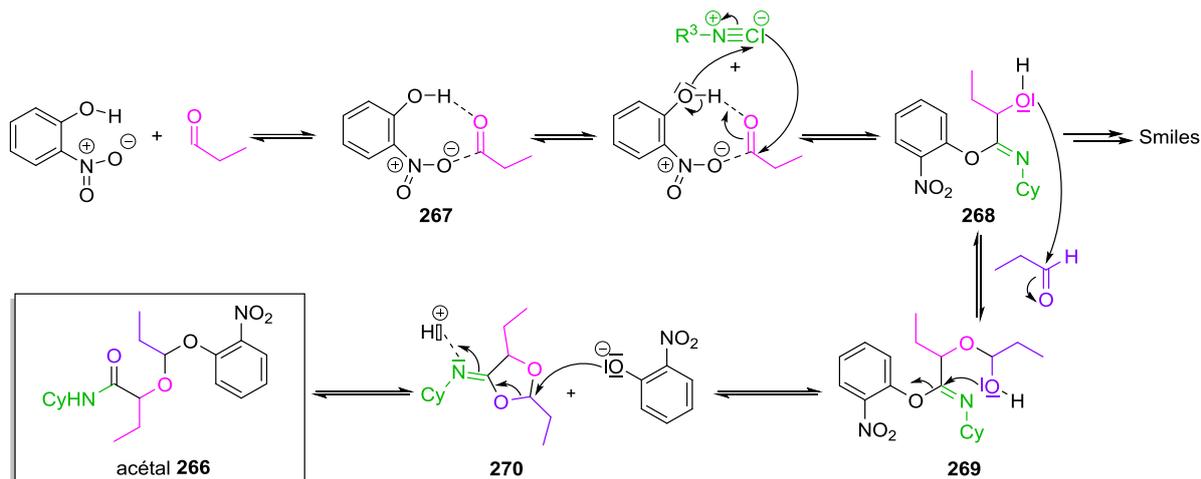


Schéma 114 : Mécanisme proposé pour la formation de l'acétal

Compte tenu de ces premiers résultats, l'objectif de cette optimisation était double : augmenter le rendement de la réaction tout en limitant la formation du produit secondaire.

Tout d'abord, nous avons essayé de rajouter quelques gouttes de toluène ou de dichlorométhane pour limiter la formation de l'acétal parasite. Aucune amélioration notable n'a pu être constatée.

Dans le cas des cétones, nous nous sommes également confrontés à un manque de reproductibilité. Par, exemple, le produit de Passerini-Smiles résultant de la réaction entre la trifluorométhylacétone, le cyclohexylisocyanure et le 2-nitrophénol n'a été isolé qu'avec un rendement de 15% (contre 74% décrit¹²⁷), **Schéma 115**.



Schéma 115 : Exemple de couplage; problème de reproductibilité

Nous avons décidé de réaliser la réaction sans solvant afin de nous rapprocher au plus près des conditions finales de la réaction mise au point au sein de l'équipe quelques années auparavant.

L'ajout d'un deuxième équivalent de cétone n'a eu d'effet notable que dans le cas de la trifluorométhylacétone (78% au lieu de 15%). Ceci peut s'expliquer par sa grande volatilité ($T_{eb} = 22\text{ °C}$). De même, l'ajout d'un deuxième équivalent d'isonitrile n'a pas permis d'améliorer les rendements. Dans le cas des aldéhydes, nous avons obtenu des résultats similaires : l'absence de solvant permet d'obtenir de meilleurs rendements. Nous avons alors continué l'étude en s'intéressant à l'effet d'un additif.

3. Ajout d'un additif

Comme précédemment, dans le cadre du couplage de Passerini-Smiles du 4-nitrothiophénol et de ses dérivés, il a été constaté que très peu de substrats permettaient de former les adduits attendus. Parmi ceux-là, les adduits de Mannich présentant des motifs de type pipérazine ou alkylamine (présence d'atomes d'azote en *ortho* du groupe hydroxy du phénol) ont conduit à l'obtention de rendements satisfaisants (**Schéma 109**).

Ces observations nous ont incités à ajouter des additifs du même genre (mono ou diamine tertiaire). Le **Tableau 16** rassemble les essais réalisés dans le cas des aldéhydes. L'ajout d'un équivalent de *N,N*-diméthylpipérazine ou de *N*-méthylpyrrolidine a permis d'améliorer le couplage : le produit de Passerini-Smiles a été isolé avec des rendements respectifs de 54 et 66%. Dans les deux cas, on a observé la formation d'une très faible quantité d'acétal (2%). L'ajout d'un équivalent de *N,N*-diisopropyléthylamine n'a pas eu d'effet notable alors que le DABCO a donné les meilleurs résultats : 65% de rendement et aucune trace d'acétal.

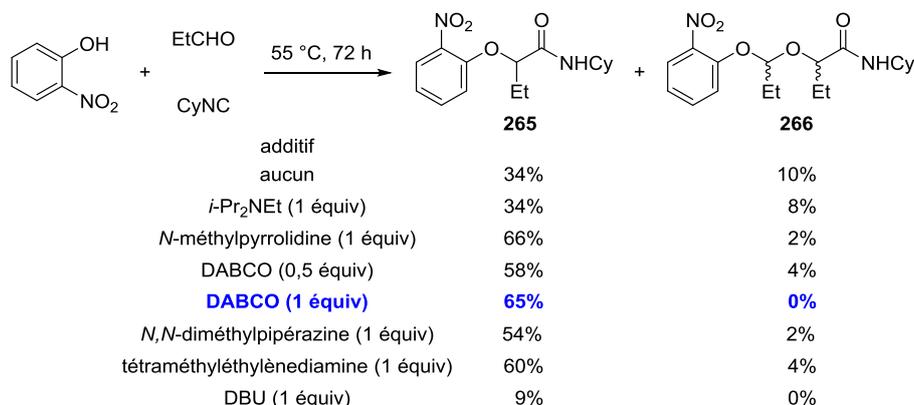
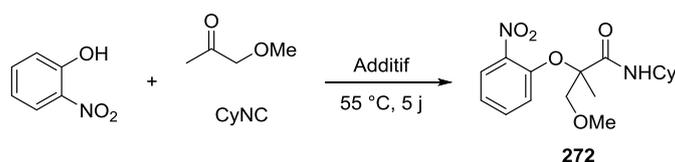


Tableau 16 : Réaction de Passerini-Smiles (aldéhyde) avec ajout d'un additif

Dans le cas des cétones, l'ajout d'un additif tel que le DABCO ou la *N,N*-diméthylpipérazine n'a pas permis d'améliorer significativement les rendements; au contraire, cela les a parfois même fait chuter (**Tableau 17**).



Entrée	Additif	Rendement
1	-	65%
2	DABCO (0,5 équiv)	58%
3	<i>N,N</i> -pipérazine (1 équiv)	66%
4	PBu ₃ (0,5 équiv)	40%

Tableau 17 : Réaction de Passerini-Smiles (cétone) avec ajout d'un additif

Lors des différents essais réalisés dans le cas des aldéhydes, du 2-nitrophénol (produit de départ) est récupéré. La réaction étant propre (l'acétal est le seul produit secondaire formé) et la conversion n'étant pas totale, nous avons ensuite envisagé de modifier les proportions relatives des réactifs engagés.

4. Proportions relatives de réactifs et étude cinétique

Nous avons pu observer qu'après 12 heures de réaction à 55 °C, la conversion de la réaction n'évolue plus mais qu'il restait toujours du 2-nitrophénol et un peu d'isonitrile dans le milieu réactionnel. Nous avons donc décidé d'augmenter la quantité d'aldéhyde, réactif à priori limitant.

En faisant la réaction en présence de deux équivalents d'isobutyraldéhyde et un équivalent de DABCO ou de *N,N*-diméthylpipérazine, le produit de Passerini-Smiles a été isolé respectivement avec des rendements très satisfaisants de 91% et 73% après 12 heures de réaction.

Afin de mieux comprendre le rôle de l'amine tertiaire ajoutée, nous avons mené une étude cinétique. En faisant un suivi cinétique du couplage entre le 2-nitrophénol, le cyclohexylisonitrile et l'isobutyraldéhyde par RMN ¹H, nous avons constaté que l'additif ajouté (DABCO ou *N,N*-diméthylpipérazine) avait une influence notable sur le temps de réaction (**Figure 38**).

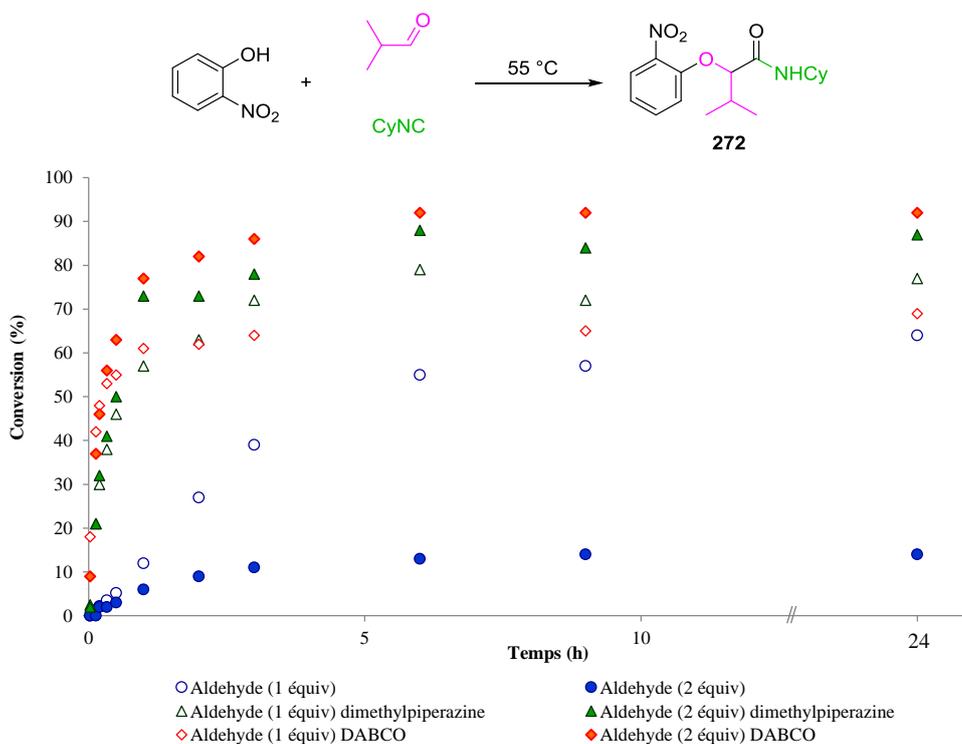


Figure 38 : Suivi cinétique du couplage de Passerini-Smiles

En présence d'un équivalent de DABCO ou de *N,N*-diméthylpipérazine, après trois heures de réaction, le produit de Passerini-Smiles a été isolé avec des rendements respectifs de 74% et 65%. Ceci est à comparer avec les 35% obtenus sans ajout d'additif.

La même réaction réalisée en présence de deux équivalents *N,N*-diméthylpipérazine n'a pas donné de meilleur résultat qu'avec un équivalent de DABCO. D'un point de vue cinétique, les résultats obtenus avec deux équivalents d'aldéhyde sont similaires à ceux obtenus avec un seul équivalent.

Enfin, la réaction avec un excès d'aldéhyde (5 équiv) a conduit à la formation d'un mélange produit de Passerini-Smiles/acétal 1/1.

Dans le cas des cétones, ni l'augmentation de la température ni celle du temps de réaction n'a eu d'effet positif sur le taux de conversion. Un suivi cinétique de la réaction par RMN ^1H a montré que la réaction était beaucoup plus lente que dans le cas des aldéhydes et, qu'après 72 heures à 55 °C, le taux de conversion n'évoluait plus.

Dans le cas des aldéhydes, la diamine tertiaire ajoutée a une influence notable sur la formation de l'acétal parasite. En présence de cet additif, l'aldéhyde est probablement stocké temporairement sous forme d'hémiaminal, diminuant ainsi la probabilité qu'une deuxième molécule d'aldéhyde réagisse avec l'intermédiaire tétraédrique formé après l'addition nucléophile de l'isonitrile sur une première molécule d'aldéhyde.

De plus, l'ajout de la diamine accélère probablement la réaction en modifiant les caractéristiques du milieu réactionnel en termes de polarité et de constante diélectrique. Proche d'un milieu ionique (amine et ammonium), cela pourrait notamment favoriser la formation d'intermédiaires ioniques.

Par ailleurs, expérimentalement, lorsque la diamine tertiaire est ajoutée au 2-nitrophénol et que le tout est porté à 55 °C, le mélange initialement jaune devient orange intense. Compte tenu de ses propriétés basiques, elle assure la formation du phénolate, espèce plus nucléophile que le phénol correspondant.

Ainsi, la diamine possède probablement un triple rôle dans cette réaction : en tant que base de Bronsted, elle favorise les échanges de protons et en tant que nucléophile, elle permet de transformer une partie de l'aldéhyde en hémiaminal et stabilise probablement l'intermédiaire ionique en créant une paire d'ions assez forte.

Dans le cas des cétones, la présence d'une amine tertiaire dans le milieu ralentit considérablement la vitesse de la réaction et ne permet pas d'augmenter les rendements.

5. Conditions opératoires optimisées

La réaction de Passerini-Smiles optimisée pour les aldéhydes nécessite l'utilisation d'un équivalent de DABCO et deux équivalents d'aldéhyde et se fait sans solvant (**Schéma 116**). Dans ces conditions optimisées, le produit de Passerini-Smiles a été isolé avec 88% dans le cas de la réaction modèle. L'optimisation a permis de doubler le rendement par rapport aux conditions initiales.

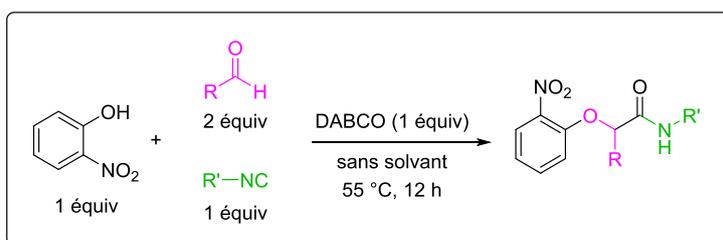


Schéma 116 : Conditions optimisées de la réaction de Passerini-Smiles pour les aldéhydes

Dans le cas des cétones, les meilleurs résultats ont été obtenus en chauffant à 55 °C pendant 72 heures avec des proportions relatives cétone/isonitrile/phénol 1/1/1 (**Schéma 117**).

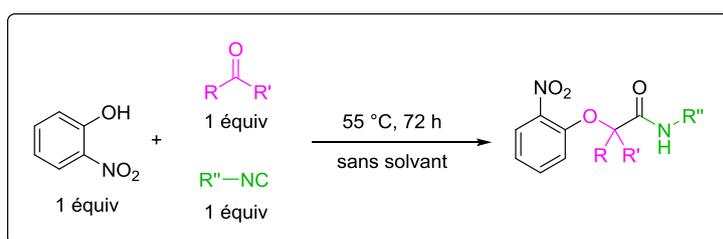


Schéma 117 : Conditions optimisées de la réaction de Passerini-Smiles pour les cétones

La réaction optimisée dans le cas des aldéhydes se faisant en présence d'un équivalent d'amine, nous nous sommes demandé s'il était possible d'induire une sélectivité en utilisant une amine tertiaire chirale.

6. Vers une version énantiosélective

Le rôle de l'amine tertiaire n'étant pas complètement déterminé, nous avons quand même réalisé deux tests avec des amines chirales commerciales afin de voir si une version énantiosélective de la réaction de Passerini-Smiles pouvait être envisagée (**Schéma 118**). L'adduit de Passerini-Smiles obtenu en présence de quinine a été obtenu avec un rendement de 46% en mélange racémique. La (-)-spartéine, quant à elle, n'a pas permis d'obtenir le produit de couplage attendu.

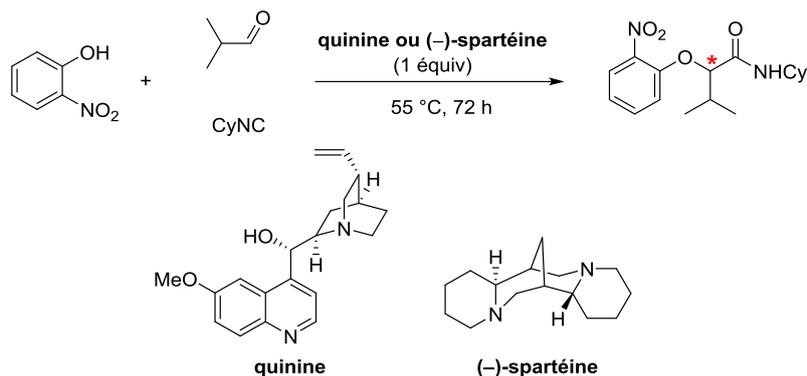


Schéma 118 : Tentatives de couplage en présence d'une amine tertiaire chirale

Une étude plus approfondie concernant ce sujet est envisageable mais une étude théorique préalable concernant le rôle de l'amine tertiaire serait judicieuse; elle permettrait notamment d'orienter les travaux de recherche expérimentaux.

Nous allons maintenant nous intéresser au champ d'application du couplage de Passerini-Smiles avec ces nouvelles conditions réactionnelles optimisées.

III. Champ d'application et limites de la réaction

Une fois les conditions opératoires mises au point, nous avons exploré les limites du couplage de Passerini-Smiles. Ainsi, nous avons étudié méthodiquement la tolérance de la réaction vis-à-vis de chacun des partenaires de la réaction. Dans un premier temps, nous nous sommes concentrés sur l'*ortho*-nitrophénol, substrat choisi pour réaliser l'optimisation.

1. Réactivité du 2-nitrophénol et dérivés

Nous avons engagé différents phénols, composés carbonylés et isonitriles dans la réaction. Tout d'abord, nous nous focaliserons sur les aldéhydes avant d'aborder le couplage avec les cétones.

1. a. Avec les aldéhydes

Les résultats obtenus avec différents aldéhydes sont rassemblés sur la **Figure 39**. Nous pouvons constater que de très bons rendements ont été obtenus avec des aldéhydes aliphatiques. Comme le montre les exemples avec le 3-fluorobenzaldéhyde et le 4-chlorobenzaldéhyde, les rendements avec les aldéhydes aromatiques sont plus

faibles, mais restent tout de même satisfaisants pour une réaction multicomposant. En revanche, la réaction ne fonctionne pas avec des aldéhydes α,β -insaturés.

De plus, nous avons engagé des 2-nitrophénols diversément substitués et fait varier la nature de l'isonitrile. La présence de substituants électrodonneurs ou accepteurs sur le phénol n'affecte pas les rendements de la réaction.

Dans le cas du *tert*-butylisonitrile, relativement encombré, les rendements sont un peu plus faibles que la moyenne mais globalement les résultats restent très satisfaisants quel que soit l'isonitrile mis en jeu.

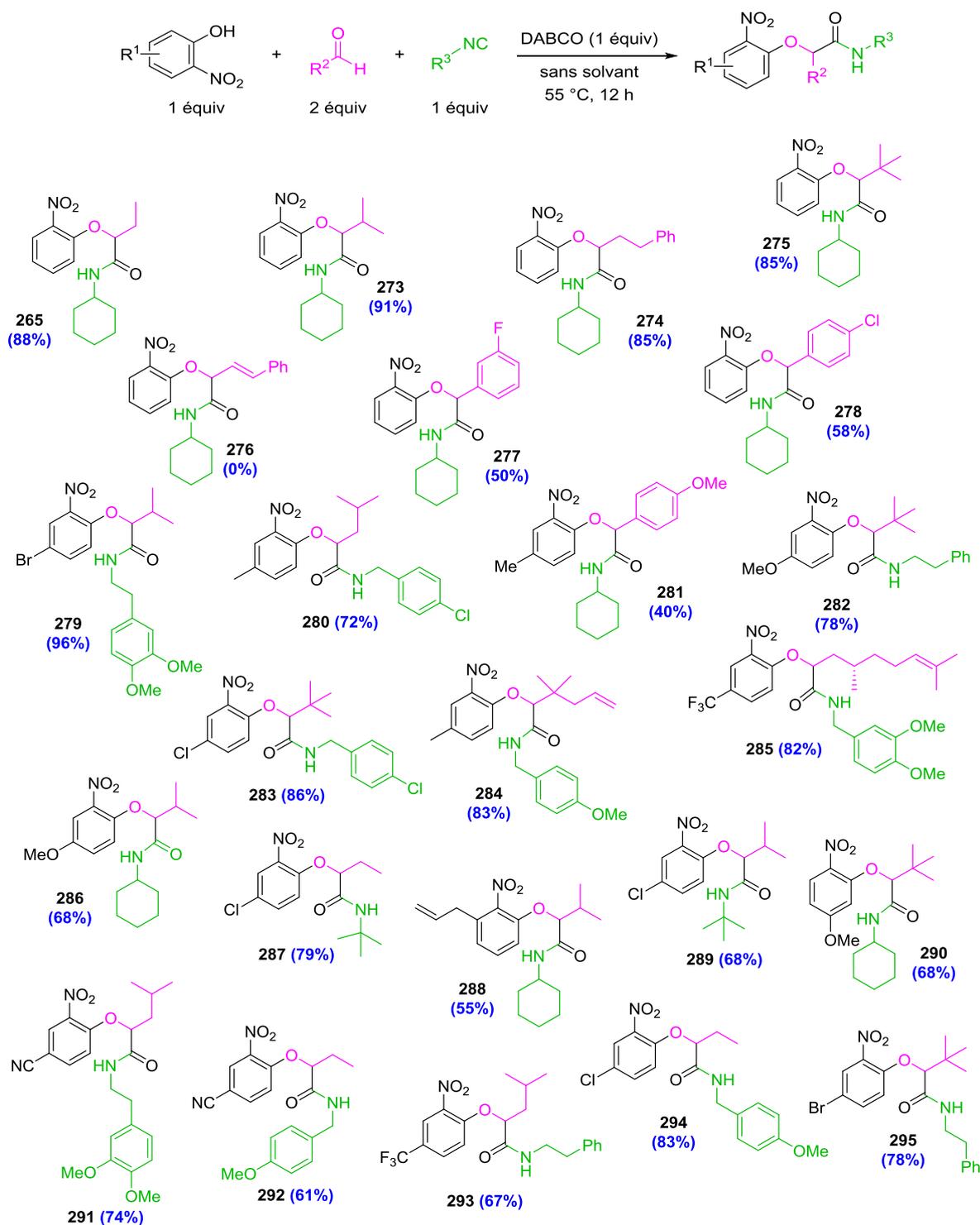


Figure 39 : *O*-aryloxy carboxamides synthétisés en faisant varier les trois partenaires (aldéhydes)

De même, nous avons étudié le champ d'application de cette réaction avec les cétones.

1. b. Avec les cétones

Globalement, comme toute réaction multicomposant à base d'isonitrile, les cétones se sont montrées beaucoup moins réactives que les aldéhydes; elles nécessitent des temps de réaction plus longs et les rendements sont plus faibles. Des cétones simples telles que la pentan-2-one ou la cyclohexanone ne permettent pas d'obtenir les produits de Passerini-Smiles correspondants tandis que des cétones cycliques avec des tensions de cycles importantes telle que la cyclobutanone permet d'obtenir des rendements corrects. Des cétones portant des groupes électroattracteurs telles que la 1,1,1-trifluorométhylacétone ou la méthoxyacétone sont suffisamment activées pour réagir.

D'autre part, nous avons fait varier la nature de l'isonitrile et la substitution au niveau de phénols. Divers *O*-aryloxy carboxamides ont ainsi pu être synthétisés avec des rendements allant de 43 à 63%. Il est à noter que les cétones aromatiques électroniquement appauvries telle que la 2,2,2-trifluoro-1-phényléthan-1-one ont toutefois des rendements relativement faibles. La **Figure 40** rassemble les résultats obtenus dans le cas de la réaction de Passerini-Smiles avec différentes cétones.

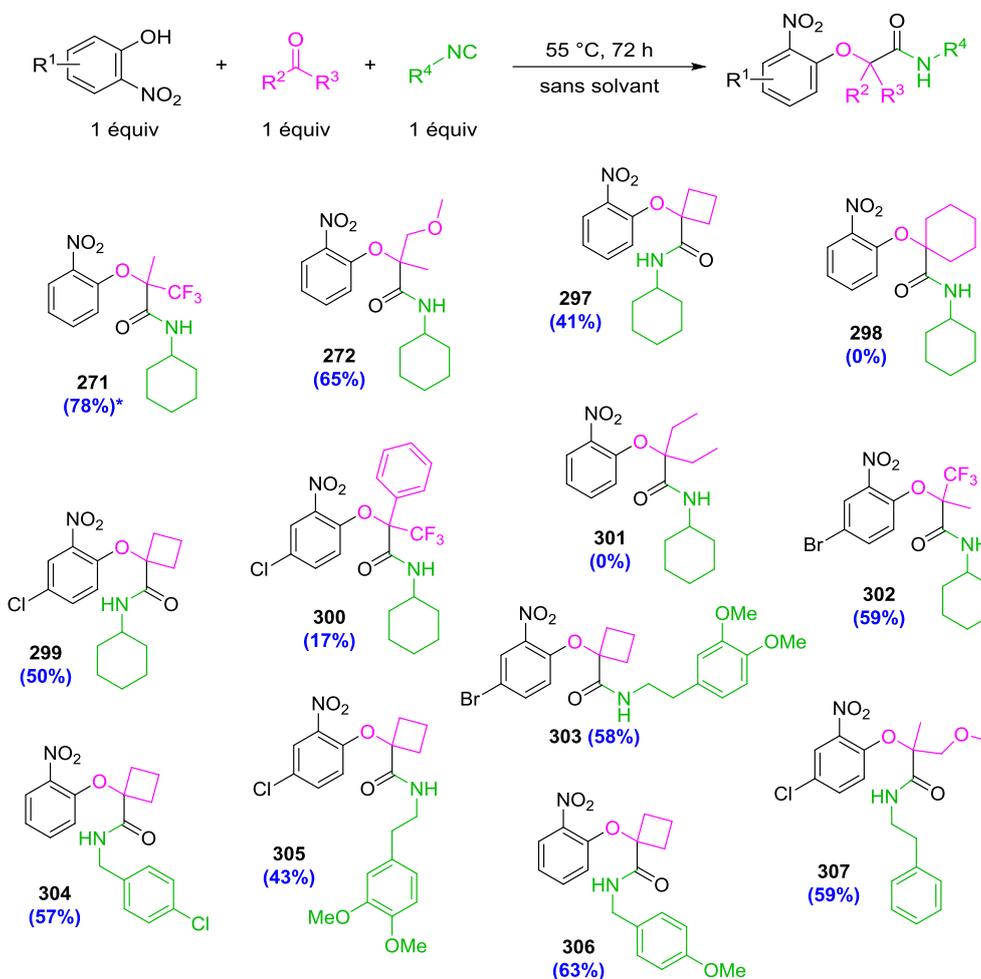


Figure 40 : *O*-aryloxy carboxamides synthétisés en faisant varier les trois partenaires (cétones)

Après avoir étudié la tolérance de la réaction de Passerini-Smiles vis-à-vis de la substitution de l'*ortho*-nitrophénol, nous avons essayé le couplage avec des phénols hétérocycliques.

2. Couplage de phénols hétérocycliques

Diverses hydroxypyridines et hydroxypyrimidines ont été testées dans les conditions optimisées.

Les hydroxypyrimidines ne portant pas de groupe nitro en *ortho* du groupe hydroxy (entrée 5, **Tableau 18**) ne réagissent pas dans ce couplage. Compte tenu des très bons rendements obtenus (entrées 1 et 2, **Tableau 18**), la 3-hydroxy-2-nitropyridine s'est avérée être un bon partenaire. En revanche, la 2-hydroxy-3-nitropyridine fournit des rendements plus modestes (entrées 3 et 4, **Tableau 18**).



Entrée	Phénol	Aldéhyde	Produit	Rendement
1			 308	74%
2			 309	77%
3			 310	43%
4			 311	57%
5			-	0%

Tableau 18 : Résultats obtenus avec des phénols hétérocycliques

Afin d'évaluer l'importance du groupe nitro sur le phénol, nous nous sommes intéressés à la réactivité du 4-nitrophénol dans ces conditions.

3. Réactivité du 4-nitrophénol et dérivés *ortho*-halogénés

Lors des travaux précédents sur la réaction de Passerini-Smiles menés au laboratoire, il a été montré que, dans du méthanol (1 mol.L⁻¹) à 45 °C, le *para*-nitrophénol ne permettait pas de synthétiser les produits de Passerini-Smiles attendus. Des essais en présence d'acides de Lewis n'ont pas donné de meilleurs résultats. Nous avons alors tenté à nouveau cette réaction dans les nouvelles conditions mises au point (**Schéma 119**). Après 48 heures de réaction à 55 °C, le taux de conversion stagne à la hauteur de 45%, la réaction a été arrêtée et le brut réactionnel a été purifié. Le produit de Passerini-Smiles a été isolé avec un rendement modeste de 40% (15% d'acétal ont également été récupérés).

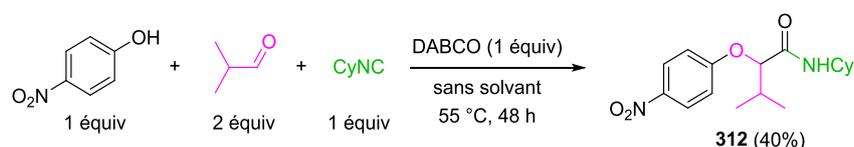
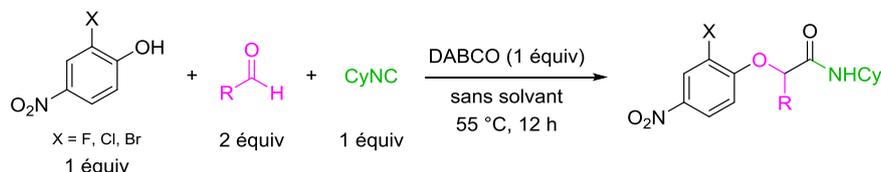


Schéma 119 : Couplage du 4-nitrophénol

Fort de ce résultat très encourageant, nous avons tenté la réaction avec différents dérivés du type 2-halogéno-4-nitrophénol, composés susceptibles de faire des liaisons hydrogènes favorisant le réarrangement de Smiles final. Le **Tableau 19** ci-dessous rassemble les résultats obtenus avec les dérivés *ortho* fluoré, chloré et bromé du 4-nitrophénol. Globalement, nous remarquons que les rendements des substrats ayant un atome d'halogène en *ortho* du groupe hydroxy du phénol sont meilleurs que celui du 4-nitrophénol (48 à 72%). Ceci est probablement dû à la formation de liaisons hydrogènes comme c'est le cas avec le groupe nitro du 2-nitrophénol.



Entrée	X (Phénol)	Aldéhyde	Produit	Rendement
1	F			48%
2	Cl			68%
3	Br			72%

Tableau 19 : Résultats obtenus avec des 2-halogéno-4-nitrophénols

Par ailleurs, le couplage a été tenté avec le 2,4-dinitrophénol (**Schéma 120**). Après 12 heures à 55 °C, l'analyse par RMN ^1H montre une conversion totale; le produit de Passerini-Smiles a été isolé avec un rendement de 66%. La perte d'une partie du produit lors de la purification sur gel de silice (le produit est très polaire) est probablement à l'origine du rendement modeste obtenu malgré une conversion quasi-totale en produit de Passerini-Smiles (acétal < 10%).

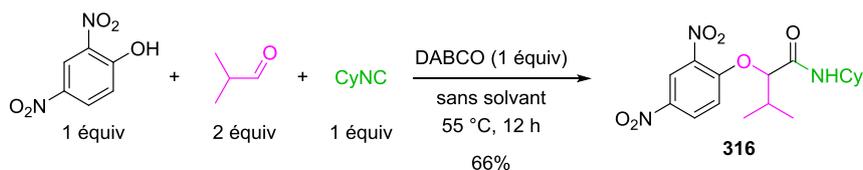
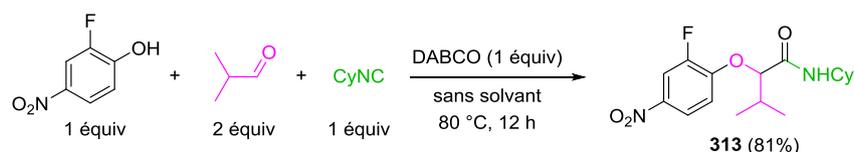


Schéma 120 : Couplage de Passerini-Smiles avec le 2,4-dinitrophénol

Ces résultats prometteurs nous ont incités à retravailler légèrement les conditions opératoires afin d'améliorer les rendements obtenus. Une partie de ce travail a fait l'objet du stage BTS d'Emmanuelle Robineau.

Dans les conditions optimisées, le couplage du 2-fluoro-4-nitrophénol ne permettait d'obtenir le produit désiré qu'avec un rendement modeste de 48%. Nous avons essayé d'augmenter le temps de réaction, sans succès : seuls des produits de dégradation se sont formés sans que le rendement n'ait été amélioré. Nous avons ensuite décidé d'augmenter la température de la réaction afin de savoir si la réaction était bloquée cinétiquement (**Schéma 121**). Après 12 heures à 80 °C, le produit de Passerini-Smiles a été isolé avec un rendement de 81% sans qu'aucune trace d'acétal n'ait été observée.



Sch\u00e9ma 121 : Am\u00e9lioration des conditions op\u00e9ratoires pour le couplage du 2-fluoro-4-nitroph\u00e9nol

Ces observations exp\u00e9rimentales laissent penser que l'atome d'halog\u00e8ne en position *ortho* est capable de cr\u00e9er des liaisons hydrog\u00e8nes avec le groupe hydroxy qui intervient dans le r\u00e9arrangement de Smiles, tout comme le groupe nitro, favorisant ainsi la migration *O-O* des aryles. Cependant, la barri\u00e8re \u00e9nerg\u00e9tique \u00e0 franchir pour former le produit de Passerini-Smiles est probablement plus \u00e9lev\u00e9e qu'avec les d\u00e9riv\u00e9s du 2-nitroph\u00e9nol. Ceci pourrait expliquer l'am\u00e9lioration des rendements lorsque la r\u00e9action est men\u00e9e \u00e0 plus haute temp\u00e9rature.

Comme nous l'avons fait pour le 2-nitroph\u00e9nol et ses d\u00e9riv\u00e9s, nous avons synth\u00e9tis\u00e9 plusieurs *O*-aryloxy carboxamides d\u00e9riv\u00e9s du 2-fluoro-4-nitroph\u00e9nol en faisant varier l'ald\u00e9hyde et l'isonitrile mis en jeu (**Figure 41**). Except\u00e9 les ald\u00e9h\u00e8des et isonitriles encombr\u00e9s tels que le pivalald\u00e9hyde et le *tert*-butylisonitrile, les autres ald\u00e9h\u00e8des aliphatiques et isonitriles permettent d'obtenir les produits de Passerini-Smiles avec de tr\u00e8s bons rendements (69-81%).

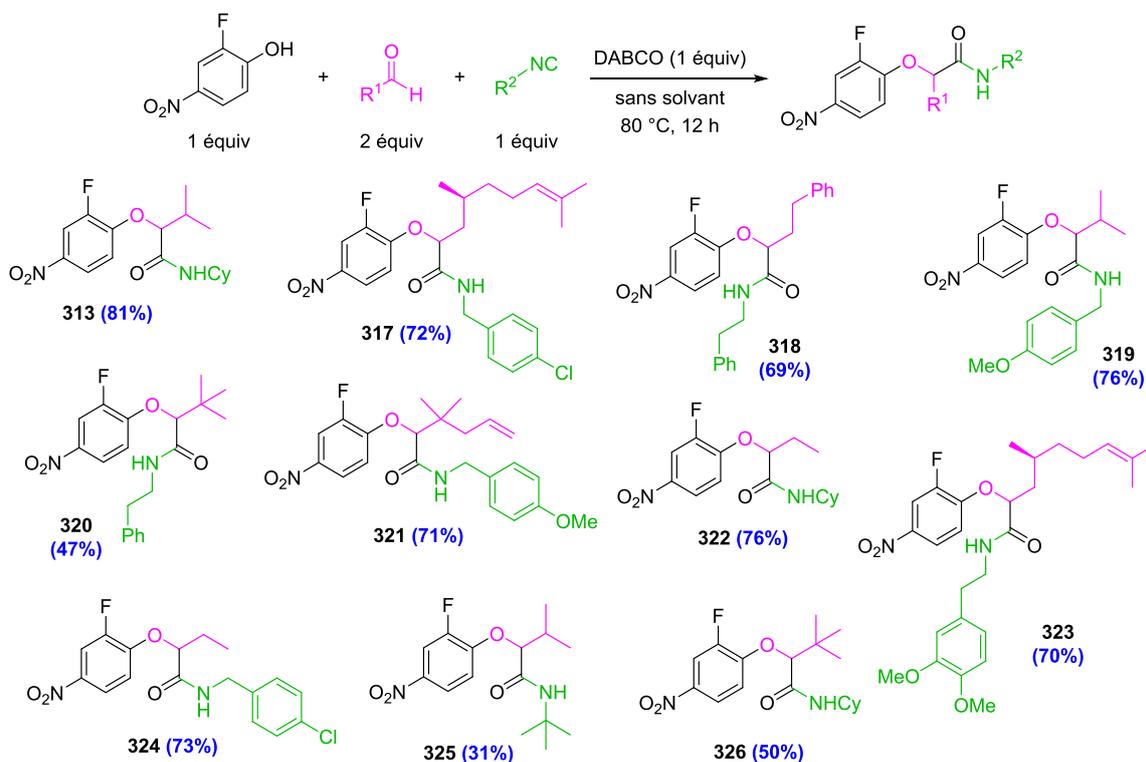


Figure 41 : *O*-aryloxy carboxamides synth\u00e9tis\u00e9s \u00e0 partir du 2-fluoro-4-nitroph\u00e9nol

Parall\u00e8lement, des essais ont \u00e9t\u00e9 men\u00e9s avec des ald\u00e9h\u00e8des aromatiques et les conversions \u00e9taient tr\u00e8s mauvaises (< 15%), **Tableau 20**. De m\u00eame, les c\u00e9tones n'ont pas permis de former les produits de Passerini-Smiles dans ce cas. En effet, apr\u00e8s 12 heures \u00e0 55 \u00b0C ou 80 \u00b0C, seuls des produits de d\u00e9gradation ont \u00e9t\u00e9 observ\u00e9s.



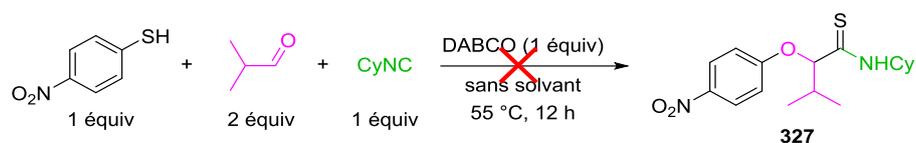
Entr\u00e9e	Ald\u00e9hyde/C\u00e9tone	Isonitrile	Produit	Conversion
1				< 10%
2				< 15%
3				0%
4				0%
5				0%

Tableau 20 : Essais r\u00e9alis\u00e9s avec des ald\u00e9hydes aromatiques et des c\u00e9tones

Au cours de cette \u00e9tude, nous avons \u00e9largi le champ d'application de la r\u00e9action de Passerini-Smiles aux d\u00e9riv\u00e9s du 4-nitroph\u00e9nol. Pour terminer l'\u00e9tude, nous nous sommes int\u00e9ress\u00e9s aux benzomercaptans.

4. Couplages de benzomercaptans

Par analogie aux nitroph\u00e9nols, nous avons envisag\u00e9 la r\u00e9action de Passerini-Smiles avec le 4-nitrothioph\u00e9nol (**Sch\u00e9ma 122**). Dans les conditions optimis\u00e9es, aucune trace de thioamide attendu n'a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e; seuls du 4-nitrothioph\u00e9nol et du cyclohexylisonitrile ont \u00e9t\u00e9 r\u00e9cup\u00e9r\u00e9s.


 Sch\u00e9ma 122 : Tentative de couplage du *para*-nitrothioph\u00e9nol

La 2-mercaptopyrimidine, quant à elle, a permis de former le produit attendu mais avec un rendement très faible de 13% (**Schéma 123**).

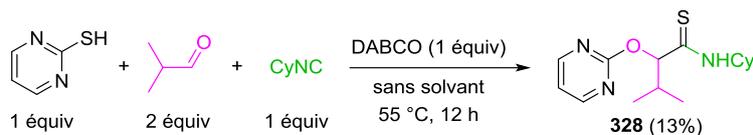


Schéma 123 : Tentative de couplage de la 2-mercaptopyrimidine

Enfin, la réaction a également été menée à partir du benzo[d]oxazole-2-thiol (**Schéma 124**). À l'issue de la réaction des traces du produit attendu **329** ont été observées; seul le thioacétal **330** a pu être isolé à la hauteur de 13%.

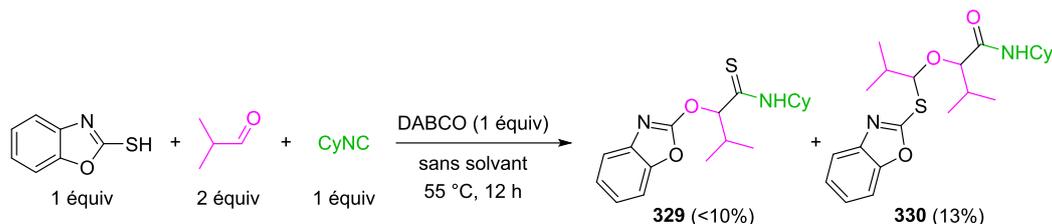


Schéma 124 : Tentative de couplage du benzo[d]oxazole-2-thiol

À travers ces quelques essais de couplage, nous remarquons qu'il n'est pas aisé de transposer la réaction de Passerini-Smiles initialement développée avec des dérivés du 2-nitrophénol aux benzomercaptans.

IV. Conclusion

Au cours de cette étude sur la réaction de Passerini-Smiles, nous avons mis au point des conditions opératoires reproductibles, permettant d'améliorer les rendements tout en assurant des réactions plus rapides (**Schéma 125**).

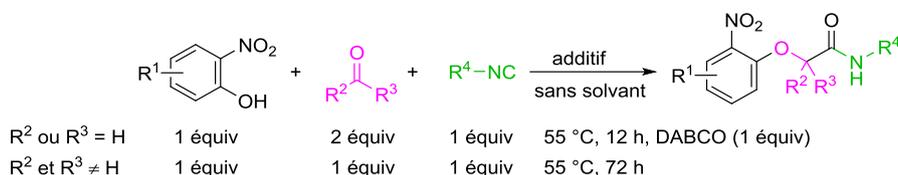


Schéma 125 : Conditions optimisées de la réaction de Passerini-Smiles

De plus, le travail lié à l'ajout d'un additif tel que le DABCO ou la *N,N*-diméthylpipérazine nous a fourni des informations complémentaires sur la réaction de Passerini-Smiles. Cependant, le rôle exact de ces amines tertiaires n'est pas encore connu avec certitude. Il serait très intéressant de réaliser une étude théorique à ce sujet. Cela permettrait notamment de mieux appréhender la réaction et peut-être d'envisager une version énantiosélective de celle-ci (**Schéma 126**).

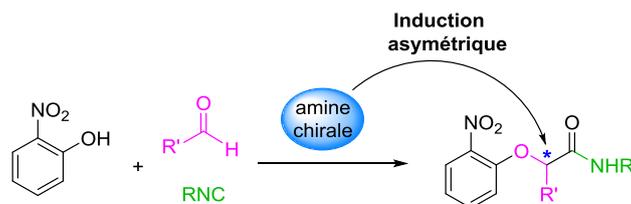


Schéma 126 : Version énantiosélective du couplage de Passerini-Smiles

La mise au point de ces nouvelles conditions réactionnelles a permis d'étendre considérablement le champ d'application de la réaction. De nombreux produits de Passerini-Smiles ont été synthétisés en faisant varier la nature du composé carbonylé, du phénol et de l'isonitrile. Ainsi, en une seule étape nous avons pu introduire une grande diversité moléculaire au niveau des *O*-aryloxy carboxamides synthétisés.

D'autre part, nous avons également développé le couplage avec des dérivés du 4-nitrophénol, jusqu'alors impossible, permettant ainsi d'obtenir des *O*-(4-nitro)aryloxy carboxamides (**Schéma 127**).

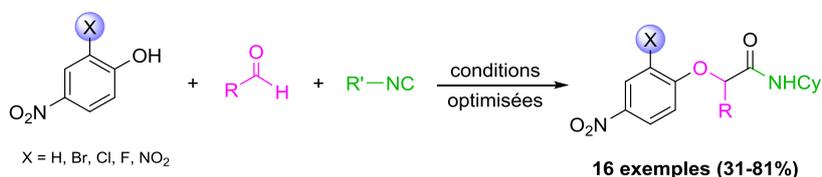


Schéma 127 : Synthèse de *O*-(4-nitro)aryloxy carboxamides

Une fois la réaction de Passerini-Smiles optimisée et ayant synthétisé des bibliothèques de *O*-aryloxy carboxamides relativement conséquentes, nous avons souhaité les valoriser en synthèse hétérocyclique. Les adduits de Passerini-Smiles obtenus à partir du 2-nitrophénol, des 2-halogéno-4-nitrophénols ainsi que de leurs dérivés sont très intéressants. En effet, les composés de type *O*-aryloxy carboxamides présentent une organisation structurale favorable à l'obtention de 1,4-benzoxazin-3-ones, composés de grand intérêt compte tenu de leurs nombreuses propriétés biologiques. Le développement de nouvelles voies d'accès aux 1,4-benzoxazin-3-ones fera l'objet du chapitre suivant.

CHAPITRE 4 :

Développement de nouvelles voies d'accès aux 1,4-benzoxazin-3-ones

Publications

Martinand-Lurin, E.; Dos Santos, A.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Retailleau, P. *Chem. Comm.*, **2014**, 50, 2214-2217.

Martinand-Lurin, E.; El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 5144–5146.

Martinand-Lurin, E.; Dos Santos, A.; Robineau, E.; Retailleau, P.; Grimaud, L.; El Kaïm, L. *manuscrit en préparation.*

I. Les Benzoxazinones : Généralités

1. Introduction

Les benzoxazinones constituent une classe importante de composés hétérocycliques. Elles présentent une structure de type bicyclic fusionné [4.4.0] dont l'un est aromatique et l'autre est constitué de deux hétéroéléments (un atome d'oxygène et un atome d'azote) et portant un groupe carbonyle. Les benzoxazinones peuvent être regroupées en quatre grandes catégories selon le motif hétérocyclique de la molécule (**Figure 42**). Ces plateformes peuvent être diversement substituées au niveau de l'atome d'azote, du cycle aromatique ou encore sur le carbone 2 ou 3 (selon le type de benzoxazinone) de l'hétérocycle.

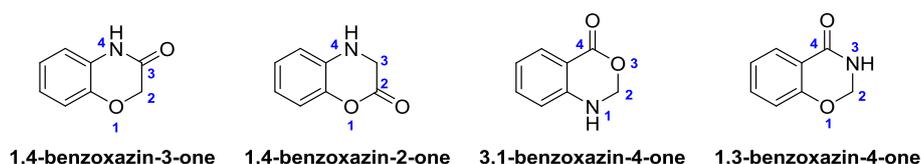


Figure 42 : Différentes catégories de benzoxazinones

Ce type de noyaux hétérocycliques se retrouve dans de nombreuses molécules naturelles ou d'origine synthétique. Parmi ces composés, la famille des 1,4-benzoxazin-3-ones est probablement la plus connue. Le motif 4*H*-1,4-benzoxazin-3-one est un des métabolites secondaires produit naturellement à partir de l'indole (**Figure 43**).¹³⁰

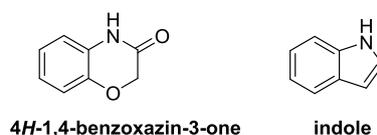


Figure 43 : 4*H*-1,4-benzoxazin-3-one et indole

Les dérivés des benzoxazin-3-ones ont fait l'objet de nombreuses études ces dernières années. De nos jours, deux composés de cette famille sont commercialisés en tant qu'herbicides. Leurs propriétés seront détaillées dans la partie suivante (partie I.2.b).

Certains composés ayant un squelette de type 1,4-benzoxazin-2-one, 1,3-benzoxazin-4-one ou 3,1-benzoxazin-4-one présentent des activités biologiques intéressantes et variées : ce sont des classes de composés très prometteurs.^{131,132} Par exemple, le Cétilistat (**Figure 44**) est un médicament en phase clinique III au Japon (traitement de l'obésité).¹³³ Il agit de la même manière qu'Orlistat en inhibant les lipases pancréatiques, enzymes destinées à hydrolyser les triglycérides dans l'intestin.¹³⁴ Son mode d'action repose sur l'ouverture préférentielle de la lactone (Cétilistat) par la sérine, présente sur le site actif des lipases, par rapport à l'addition sur les sites électrophiles des triglycérides (esters aliphatiques).

¹³⁰ Gierl, A.; Frey, M. *Planta* **2001**, *213*, 493-498.

¹³¹ Zidar, N.; Kikelj, D. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5756-5761.

¹³² Aibibuli, Z.; Wang, Y.; Tu, H.; Huang, X.; Zhang, A. *Molecules* **2012**, *17*, 3181-3201.

¹³³ Kopelman, P.; Bryson, A.; Hickling, R.; Rissanen, A.; Rossner, S.; Toubro, S.; Valensi, P. *Int J Obes* **2006**, *31*, 494-499; Yamada, Y.; Kato, T.; Ogino, H.; Ashina, S.; Kato, K. *Horm. Metab. Res.* **2008**, *40*, 539-543.

¹³⁴ Chaput, J.-P.; St-Pierre, S.; Tremblay, A. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 3-10.

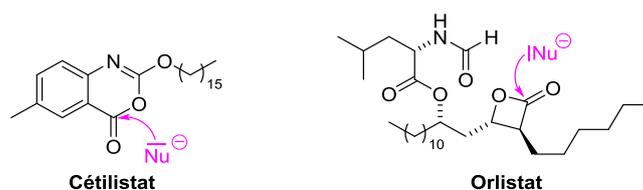


Figure 44 : Structures du Cétilistat et de l'Orlistat

Compte-tenu de la diversité des benzoxazinones tant au niveau structural que de leurs propriétés, nous nous focaliserons par la suite sur les 1,4-benzoxazin-3-ones, composés étudiés dans le cadre de ces travaux de thèse.

2. Des composés d'intérêt biologique

Les 1,4-benzoxazin-3-ones sont des noyaux hétérocycliques facilement fonctionnalisables. De par leur nombre et leur diversité structurale, ces composés présentent de nombreuses propriétés intéressantes.¹³⁵ Dans cette partie, nous aborderons successivement leur rôle important en tant que moyen de défense chez certaines plantes, leur utilisation en tant qu'herbicides et nous terminerons par leurs propriétés médicinales.

2. a. Agents de défense

Un grand nombre de métabolites secondaires produits par les plantes leur permettent de se défendre contre l'attaque d'agents pathogènes. Ainsi, certaines plantes céréalières de la famille des graminées sont capables de générer des substances toxiques par biosynthèse pour lutter contre les attaques d'insectes. En cas d'attaque par la pyrale du maïs (*ostrinia nubilalis*), les plantes de blé, de maïs et de seigle transforment de l'indole-3-glycérol phosphate en 2,4-dihydroxy-7-méthoxy-1,4-benzoxazin-3-one ou DIMBOA (blé et maïs) et 2,4-dihydroxy-1,4-benzoxazin-3-one ou DIBOA (seigle), **Figure 45**.¹³⁶ Ces substances sont libérées par les plantes pour repousser les agents pathogènes présents. Lorsque les insectes (essentiellement les larves) attaquent les plantes pour se nourrir, l'ingestion du DIMBOA ou du DIBOA entraîne leur mort (composés très toxiques pour ces insectes).¹³⁷



Figure 45 : Structures du DIBOA et du DIMBOA

Au niveau structural, le métabolite secondaire DIBOA est un composé assez simple : c'est une 1,4-benzoxazin-3-one substituée par deux groupes hydroxyles (un sur l'atome d'azote et l'autre en C-2). Le DIMBOA diffère du DIBOA uniquement par la présence d'un groupe méthoxy sur le noyau aromatique, situé en *para* de l'atome d'azote.

Ainsi, ces deux composés de la famille des 1,4-benzoxazin-3-ones présentent des propriétés insecticides puissantes et sont produits naturellement par certaines graminées pour se débarrasser d'espèces les menaçant. Des études

¹³⁵ Sicker, D.; Schulz, M. *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2002**, Volume 27, Part H, 185-232; Macias, F. A.; Marin, D.; Oliveros-Bastidas, A.; Molinillo, J. M. G. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, 26, 478-489.

¹³⁶ Frey, M.; Chomet, P.; Glawischnig, E.; Stettner, C.; Grün, S.; Winklmaier, A.; Eisenreich, W.; Bacher, A.; Meeley, R. B.; Briggs, S. P.; Simcox, K.; Gierl, A. *Science* **1997**, 277, 696-699; Tays, K.; Atkinson, J. *Synth. Commun.* **1998**, 28, 903-912.

¹³⁷ Glauser, G.; Marti, G.; Villard, N.; Doyen, G. A.; Wolfender, J.-L.; Turlings, T. C. J.; Erb, M. *Plant J.* **2011**, 68, 901-911.

approfondies ont permis de montrer que certains composés de la famille des 1,4-benzoxazin-3-ones présentent des phytotoxicités intéressantes.¹³⁸

2. b. Herbicides

Le Flumioxazine et le Thidiazimine, dérivés de la famille des 1,4-benzoxazin-3-ones (**Figure 46**) sont deux composés entrant dans la composition d'herbicides commercialisés.¹³⁹ Ils ont en commun un motif hétérocyclique central substitué en position C-7 par un fluor, en C-6 par un hétérocycle et possédant une chaîne propargylique sur l'atome d'azote.

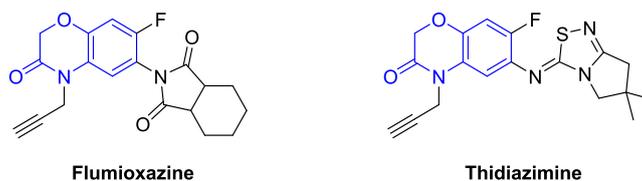


Figure 46 : Structures du Flumioxazine et du Thidiazimine

Ils agissent en tant qu'inhibiteurs de la protoporphyrinogène oxydase (protox), enzyme influant sur la biosynthèse de la chlorophylle.¹⁴⁰ En bloquant cette dernière, ils provoquent une accumulation de protoporphyrine IX qui, sous l'action de la lumière, entraîne la formation de radicaux libres et d'espèces activées de l'oxygène; induisant la formation de nécroses à l'origine de la mort de la plante.

Divers programmes de recherche sont menés afin de trouver des herbicides plus actifs, respectueux des cultures et sélectifs. Les chercheurs se concentrent notamment sur l'étude de composés ayant un cœur de type 1,4-benzoxazin-3-one, motif commun aux deux produits reconnus pour leurs propriétés herbicides. Certains composés tels que le composé B3015 (**Figure 47**), dérivé du Flumioxazine, semblaient très prometteurs.¹⁴¹



Figure 47 : Structure du composé B3015

D'autre part, soucieux de développer des produits phytosanitaires à faible impact environnemental, les chercheurs allélopathiques ont étudié les propriétés biologiques de certains métabolites produits par des plantes. Ainsi, en plus de leurs propriétés insecticides, le DIBOA et le DIMBOA se sont également révélés être des composés allélochimiques¹⁴² très intéressants. Les principaux produits de dégradation de ces composés, respectivement la 2-aminophénoxazin-3-one (ou APO) et la 2-amino-7-méthoxyphénoxazin-3-one (ou AMPO), présentent des très

¹³⁸ Wolf, R. B.; Spencer, G. F.; Plattner, R. D. *J. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 59-63.

¹³⁹ Nagano, E.; Haga, T.; Sato, R.; Morita, K. Tetrahydrophtalimides and their herbicidal use. US Patent 4640707, **1987**; Schirmer, U.; Jeschke, P.; Witschel, M., *Modern Crop Protection Compounds : Herbicides*. John Wiley & Sons **2012**; vol. 1, 178-181.

¹⁴⁰ Duke, S. O.; Lydon, J.; Becerril, J. M.; Sherman, T. D.; P. Lehnen, L.; Matsumoto, H. *Weed Sci.* **1991**, *39*, 465-473.

¹⁴¹ Huang, M.-Z.; Luo, F.-X.; Mo, H.-B.; Ren, Y.-G.; Wang, X.-G.; Ou, X.-M.; Lei, M.-X.; Liu, A.-P.; Huang, L.; Xu, M.-C. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 9585-9592; Huang, M.-z.; Huang, K.-l.; Ren, Y.-g.; Lei, M.-x.; Huang, L.; Hou, Z.-k.; Liu, A.-p.; Ou, X.-m. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 7908-7914.

¹⁴² Une substance allélochimique est un métabolite secondaire produit par des plantes, algues, bactéries ou champignons qui influence la croissance et le développement de systèmes biologiques (International Allelopathy Society, 1996). L'allélopathie est l'ensemble des interactions biochimiques néfastes et bénéfiques entre tous les types de plantes incluant les micro-organismes.

bonnes propriétés en terme de phytotoxicité (**Figure 48**). Les phytochimistes ont notamment montré la phytotoxicité de l'APO contre certaines mauvaises herbes telle qu'*Echinochloa crus-galli*.¹⁴³

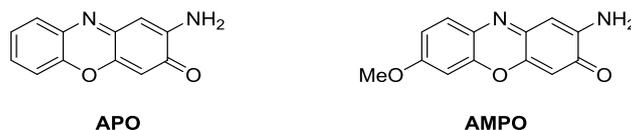


Figure 48 : Structures de l'APO et de l'AMPO

Différents composés dérivés de la 1,4-benzoxazin-3-one (squelette de base du DIBOA et du DIMBOA) ont alors été synthétisés et testés afin d'étudier leurs propriétés phytotoxiques.¹⁴⁴ Les recherches dans ce domaine prennent beaucoup de temps car il faut à la fois comprendre le fonctionnement de l'organisme qui libère la substance allélochimique (plante « donneuse »), déterminer la nature du composé chimique impliqué dans l'interaction plante/plante et étudier le comportement de la plante cible (plante « receveuse »). L'utilisation de substances allélochimiques en tant qu'herbicides naturels permet de réduire considérablement l'impact environnemental par rapport aux produits phytosanitaires traditionnels. Ainsi, les molécules actuellement en cours d'étude présentent un nouveau mode d'action, une bonne biodégradabilité et sont plus respectueux de l'environnement.¹⁴⁵

De nombreuses molécules naturelles ayant des propriétés biologiques intéressantes possèdent un squelette de type benzoxazinone. Cette structure hétérocyclique est également présente dans certains produits reconnus pour leurs propriétés thérapeutiques.

2. c. Composés à visée thérapeutique

Une recherche par sous-structure (**Figure 49**) montre que de nombreux brevets ont été déposés sur des dérivés de 1,4-benzoxazin-3-one avec des activités variées allant des antibactériens aux antidépresseurs en passant par des traitements du diabète et de l'obésité.^{146,147,148}

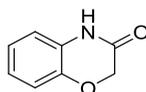


Figure 49 : Sous-structure recherchée

¹⁴³ Gagliardo, R.; Chilton, W. *J. Chem. Ecol.* **1992**, *18*, 1683-1691; Macías, F. A.; Chinchilla, N.; Varela, R. M.; Oliveros-Bastidas, A.; Marín, D.; Molinillo, J. M. G. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 4373-4380; Macías, F. A.; Marín, D.; Oliveros-Bastidas, A.; Castellano, D.; Simonet, A. M.; Molinillo, J. M. G. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 538-548.

¹⁴⁴ Macías, F. A.; De Siqueira, J. M.; Chinchilla, N.; Marín, D.; Varela, R. M.; Molinillo, J. M. G. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 9843-9851; Macías, F. A.; Marín, D.; Oliveros-Bastidas, A.; Chinchilla, D.; Simonet, A. M.; Molinillo, J. M. G. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 991-1000; Macías, F. A.; Marín, D.; Oliveros-Bastidas, A.; Molinillo, J. M. G. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 9357-9365.

¹⁴⁵ Macías, F.; Oliveros-Bastidas, A.; Marín, D.; Carrera, C.; Chinchilla, N.; Molinillo, J. G. *Phytochem Rev* **2008**, *7*, 179-194.

¹⁴⁶ Frechette, R.; Beach M. 2-Substituted amino and thio alkyl benzoxazine antimicrobial agents. WO9728167A, **1997**; Frechette, R.; Weidner-Wells, M. A. Benzoxazine antimicrobial agents. WO9717333A1, **1997**.

¹⁴⁷ Bertani, B.; Borriello, M.; Bozzoli, A.; Bromidge, S. M.; Granci, E.; Leslie, C.; Serafinowska, H.; Stasi, L.; Vong, A.; Zucchelli, V. Benzoxazinone derivatives, preparation thereof and uses in the treatment of CNS and other disorders. WO2004046124A1, **2004**.

¹⁴⁸ Burris, T. P.; Rybczynski, P. J. Novel benzoxazinones as peroxisome proliferator activated receptor gamma modulators and methods of treatment. WO0187860A2, **2001**; Burris, T. P.; Demarest, K. T.; Combs, D. W.; Rybczynski, P. J.; Turchi, I. J. Methods of treatment using benzoxazinones as peroxisome proliferator activated receptor gamma modulators. WO0187861A2, **2001**; Burris, T. P.; Combs, D. W.; Rybczynski, P. J. Biologically active 4H-benzo[1,4]oxazin-3-ones. WO0187862A2, **2001**; Burris, T. P.; Combs, D. W.; Rybczynski, P. J.; Dudash, J. J. Biologically active 4H-benzo [1,4] oxazin-3-ones. **2003**.

Par exemple, certaines 6-(imidazol-5-yl)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ones ont montré de très bonnes activités en tant qu'anticancéreux. La molécule **331** a été identifiée comme un agent anti-leucémique puissant et prometteur.¹⁴⁹

Les antagonistes du récepteur minéralocorticoïde sont utilisés dans le traitement de certaines maladies cardiovasculaires telles que l'hypertension ou l'insuffisance cardiaque. Deux dérivés des benzoxazin-3-ones (composés **332** et **333**) se sont révélés être très efficaces et sélectifs vis-à-vis des récepteurs des androgènes, de la progestérone et des glucocorticoïdes.^{150,151} Le dérivé **333** présente une activité antagoniste du récepteur minéralocorticoïde du même ordre de grandeur que celle de la Spironolactone (important inhibiteur des minéralocorticoïdes utilisés en médecine). Compte tenu de sa meilleure sélectivité, les effets secondaires perçus par les malades sont limités; c'est un composé très prometteur dans ce domaine.

Le **SLV314** a été testé cliniquement comme antipsychotique de deuxième génération.¹⁵² A la fois puissant antagoniste du récepteur dopaminergique D₂ et inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, il présente de très bonnes propriétés pharmacocinétiques (études *in vitro* et *in vivo*). Ce composé peut être administré par voie orale et présente un bon taux SNC-plasma.

Certains dérivés de la famille des 2*H*-benzo[*b*][1,4]-oxazin-3(4*H*)-ones sont des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire.¹⁵³ Par exemple, le composé **334** est un antagoniste des récepteurs des glycoprotéines IIb/IIIa; son activité est comparable à celle de l'aspirine.¹⁵⁴ En empêchant le fibrinogène de s'attacher aux glycoprotéines IIb/IIIa plaquettaires, il évite leur agrégation. Son efficacité a été prouvée dans le domaine de la prévention des maladies thrombotiques.

¹⁴⁹ Rajitha, C.; Dubey, P. K.; Sunku, V.; Javier Piedrafita, F.; Veeramaneni, V. R.; Pal, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4887-4896.

¹⁵⁰ Hasui, T.; Matsunaga, N.; Ora, T.; Ohyabu, N.; Nishigaki, N.; Imura, Y.; Igata, Y.; Matsui, H.; Motoyaji, T.; Tanaka, T.; Habuka, N.; Sogabe, S.; Ono, M.; Siedem, C. S.; Tang, T. P.; Gauthier, C.; De Meese, L. A.; Boyd, S. A.; Fukumoto, S. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 8616-8631.

¹⁵¹ Hasui, T.; Ohra, T.; Ohyabu, N.; Asano, K.; Matsui, H.; Mizukami, A.; Habuka, N.; Sogabe, S.; Endo, S.; Siedem, C. S.; Tang, T. P.; Gauthier, C.; De Meese, L. A.; Boyd, S. A.; Fukumoto, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 5983-5994.

¹⁵² Smid, P.; Coolen, H. K. A. C.; Keizer, H. G.; van Hes, R.; de Moes, J.-P.; den Hartog, A. P.; Stork, B.; Plekkenpol, R. H.; Niemann, L. C.; Stroomer, C. N. J.; Tulp, M. T. M.; van Stuijvenberg, H. H.; McCreary, A. C.; Hesselink, M. B.; Herremans, A. H. J.; Kruse, C. G. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6855-6869; Lange, J. H. M.; Reinders, J.-H.; Tolboom, J. T. B. M.; Glennon, J. C.; Coolen, H. K. A. C.; Kruse, C. G. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5103-5108; Deshmukh, S. S.; Ali, K.; Diorio, C. R.; Dulin, W.; Ehrnsperger, E. C.; Fawzi, M. B.; Sahah, S. M. Salicylate and gentisate salts of a piperazine compound. WO2007033192A1, **2007**.

¹⁵³ Anderluh, M.; Cesar, J.; Štefanič, P.; Kikelj, D.; Janeš, D.; Murn, J.; Nadrah, K.; Tominc, M.; Addicks, E.; Giannis, A.; Stegnar, M.; Dolenc, M. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 25-49; Ilaš, J.; Jakopin, Ž.; Borštnar, T.; Stegnar, M.; Kikelj, D. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5617-5629; Štefanič, P.; Anderluh, M.; Ilaš, J.; Mravljak, J.; Sollner Dolenc, M.; Stegnar, M.; Kikelj, D. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3110-3113; Tian, X.; Wang, L.-Y.; Xia, S.; Li, Z.-B.; Liu, X.-H.; Yuan, Y.; Fang, L.; Zuo, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 204-206.

¹⁵⁴ Xia, S.; Liu, J.-Q.; Wang, X.-H.; Tian, Y.; Wang, Y.; Wang, J.-H.; Fang, L.; Zuo, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 1479-1483.

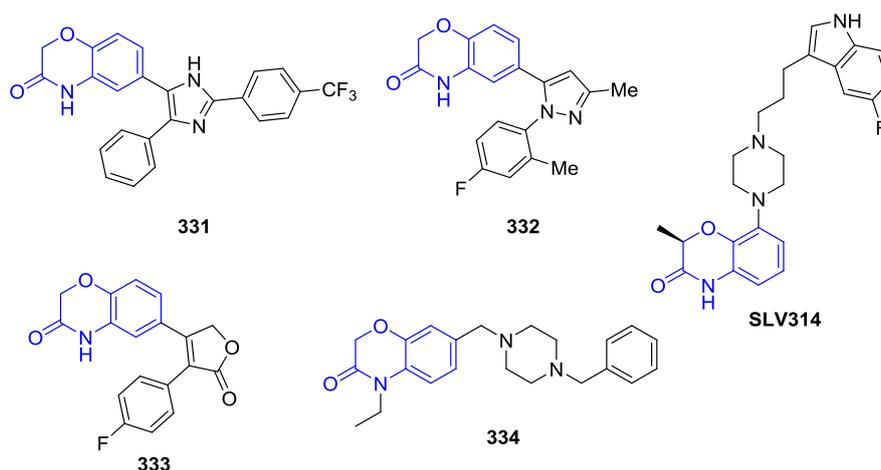


Figure 50 : Quelques exemples de benzoxazin-3-ones bioactives

Ainsi, ces quelques exemples mettent en évidence le rôle important des 1,4-benzoxazin-3-ones dans le domaine thérapeutique. Compte tenu de leurs applications tant dans le secteur de l'agrochimie que dans le domaine pharmaceutique, ce sont des cibles de choix en synthèse organique.

3. Stratégies de synthèse

En raison de leur présence dans de nombreuses plantes et de leurs activités biologiques intéressantes et variées, ces plateformes hétérocycliques ont attiré l'attention de nombreux chimistes de synthèse.¹⁵⁵ Diverses stratégies permettant l'introduction de différents groupements ont été développées. Dans cette partie nous nous intéresserons aux principales méthodes de préparation (Figure 51).

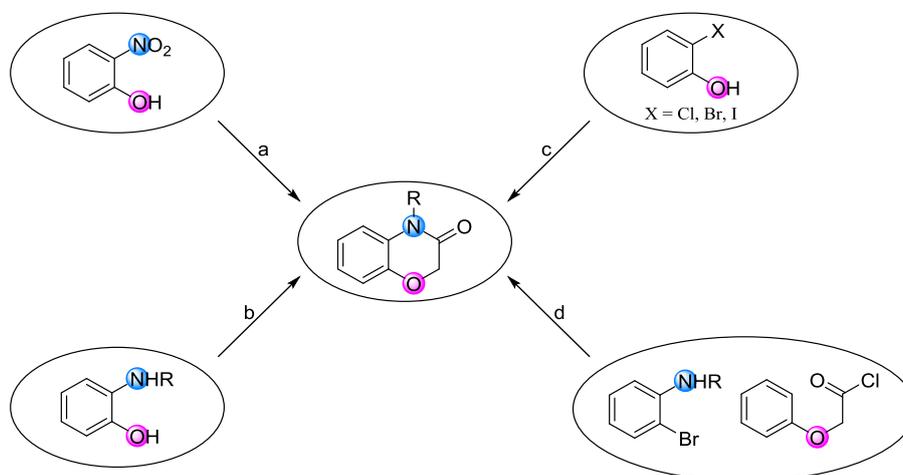


Figure 51 : Principales méthodes de préparation des 1,4-benzoxazin-3-ones

Les différentes stratégies peuvent être regroupées en quatre catégories. Il existe de nombreuses méthodes de préparation des benzoxazin-3-ones; nous nous limiterons à la présentation de quelques-unes d'entre elles. Dans un premier temps, nous aborderons les méthodes classiques mettant en jeu des dérivés des 2-aminophénol et 2-nitrophénol puis nous nous intéresserons aux méthodes développées plus récemment.

¹⁵⁵ Ilaš, J.; Anderluh, P. Š.; Dolenc, M. S.; Kikelj, D. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7325-7348; Achari, B.; Mandal, S. B.; Dutta, P. K.; Chowdhury, C. *Synlett* **2004**, 2449-2467.

3. a. Synthèse à partir de dérivés du 2-nitrophénol

La séquence réactionnelle classique permettant d'obtenir des 1,4-benzoxazin-3-ones à partir de dérivés du 2-nitrophénol se compose de trois étapes. Tout d'abord, le dérivé d'*ortho*-nitrophénol est engagé dans une étape d'*O*-alkylation. Après réduction du groupe nitro, la cyclisation permet d'accéder au composé souhaité. Les premières synthèses de 1,4-benzoxazin-3-ones *via* cette méthode ont été décrites en 1879 par P. Fritzsche et 1884 par A. Thate.^{156,157} La seule différence entre ces deux méthodes concernait l'étape de réduction. Celle proposée par Fritzsche se faisait en présence d'un mélange chlorure d'étain (II) / acide chlorhydrique alors que celle de Thate avait lieu en présence de fer et d'acide acétique. Cette voie de synthèse a été utilisée dans les années 2000 par plusieurs groupes dont celui de H. Göker pour synthétiser différents 1,4-benzoxazin-3-ones *N*-hydroxylées C-2 alkylées.¹⁵⁸ Après déprotonation en présence d'un mélange K/MeOH, le phénolate est mis en présence d' α -alcanoate d'éthyle pour former le dérivé de 2-(*o*-nitrophénoxy)-alcanoate d'éthyle. Celui-ci est alors réduit par un mélange Zn/NH₄Cl en hydroxylamine qui cyclise spontanément (**Schéma 128**).

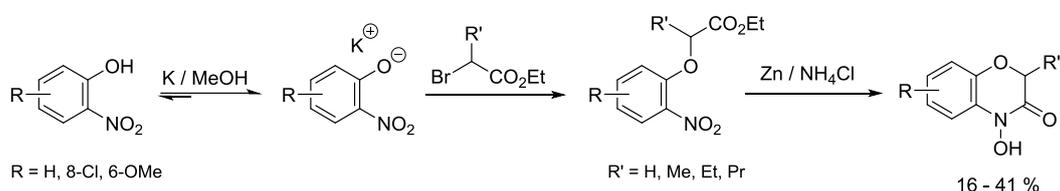


Schéma 128 : Stratégie *O*-alkylation-réduction-cyclisation

En 2001, Lee *et al.* ont décrit la première synthèse supportée de benzoxazinones.¹⁵⁹ La séquence réactionnelle commence par un couplage entre l'acide 4-hydroxy-3-nitrobenzoïque **335** et la résine de Rink préalablement déprotégée. Le 2-nitrophénol greffé **336** est alors alkylé à l'aide d'un 2-bromoalcanoate d'alkyle ou d'aryle **337** en présence d'une base pour former le composé **338**. Le groupe nitro est ensuite réduit en présence de chlorure de zinc (II) et la cyclisation se fait au reflux du toluène. Après alkylation de l'amide du composé **339**, la benzoxazinone est libérée de la résine en milieu acide (**Schéma 129**).

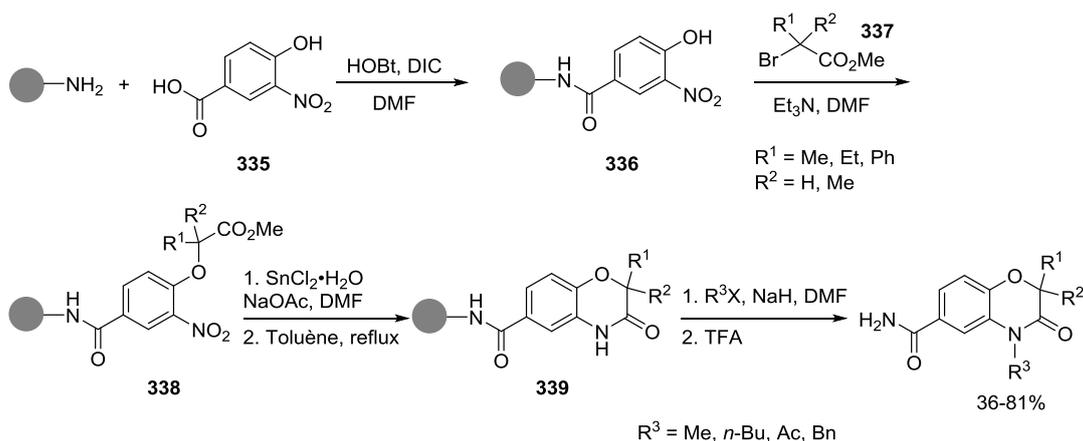


Schéma 129 : Première synthèse supportée

¹⁵⁶ Fritzsche, P. *Journal fuer Praktische Chemie* **1879**, 20, 283.

¹⁵⁷ Thate, A. *Journal fuer Praktische Chemie* **1884**, 29, 178.

¹⁵⁸ Özden, S.; Murat Öztürk, A.; Göker, H.; Altanlar, N. *Il Farmaco* **2000**, 55, 715-718.

¹⁵⁹ Lee, C. L.; Chan, K. P.; Lam, Y.; Lee, S. Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1167-1169.

En 2004, Rybczynski *et al.* ont décrit la synthèse d'une 1,4-benzoxazin-3-one chirale à partir de la (*S*)-2-hydroxy- γ -butyrolactone **340**.¹⁴⁶ Le groupe nitro de la lactone chirale (*R*)-**341** obtenue après réaction de Mitsunobu à partir du 2-nitrophénol est réduit par hydrogénation catalytique. La (*R*)-2-(hydroxyéthyl)-2*H*-1,4-benzoxazin-3-(4*H*)-one **342** est obtenue directement par cyclisation (**Schéma 130**).

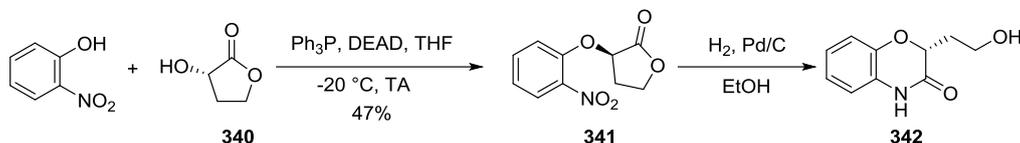


Schéma 130 : Synthèse d'une benzoxazinone chirale

Une variante de la stratégie *O*-alkylation-réduction-cyclisation a été publiée récemment par le groupe de C.-F. Yao (**Schéma 131**).¹⁶⁰ Cette méthode est composée de deux étapes : après formation de l'adduit de 2-(2-nitrophénoxy)acétonitrile **345**, il est mis en présence d'un mélange Fe/AcOH pour former la benzoxazinone correspondante.

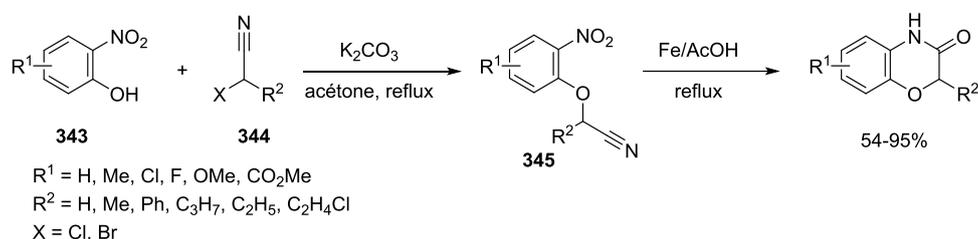


Schéma 131 : Travaux de C.-F. Yao

Afin d'éviter l'étape de réduction du groupe nitro, de nouvelles voies de synthèse ont été envisagées directement à partir du 2-aminophénol.

3. b. Séquences réactionnelles à partir de dérivés du 2-aminophénol

La première stratégie développée à partir du 2-aminophénol a été rapportée par O. Aschan en 1887.¹⁶¹ Après acylation en présence de chlorure de chloroacétyle, l'amide **346** est cyclisé par *O*-alkylation intramoléculaire en milieu alcalin pour former la benzoxazinone **347** (**Schéma 132**).

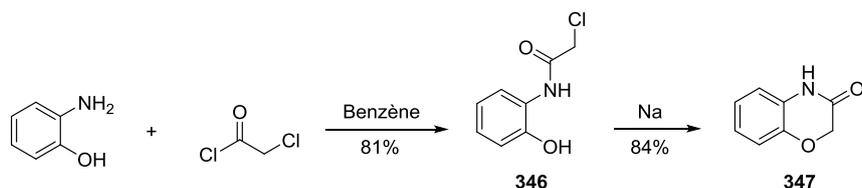


Schéma 132 : Stratégie *N*-acylation-cyclisation

Ces conditions ont par la suite été reprises et améliorées pour synthétiser divers dérivés avec de meilleurs rendements. En 1984, X. Huang et C.-C. Chan ont publié une version monotope par catalyse par transfert de phase.¹⁶² Plus récemment, Caliendo *et al.* ont mis au point une version par irradiation micro-onde de cette réaction

¹⁶⁰ Ramesh, C.; Raju, B. R.; Kavala, V.; Kuo, C.-W.; Yao, C.-F. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1187-1192.

¹⁶¹ Aschan, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 1523-1524.

¹⁶² Huang, X.; Chan, C.-C. *Synthesis* **1984**, *1984*, 851-852.

(Schéma 133).¹⁶³ Permettant de réduire considérablement le temps de réaction, des bibliothèques de benzoxazinones ont été synthétisées pour tester leurs propriétés biologiques.

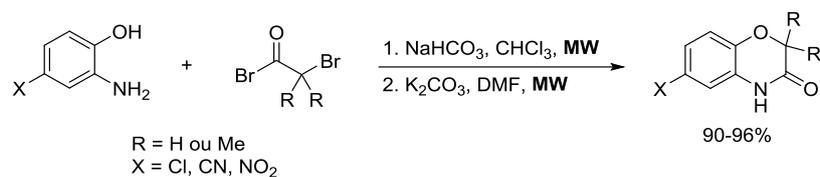


Schéma 133 : Travaux de Caliendo *et al.*

Parallèlement, C. Ma *et al.* ont mise au point une voie de synthèse monotope et régiosélective de 1,4-benzoxazin-3-ones à partir d'aminophénols (Schéma 134).¹⁶⁴ Dans cette réaction, la base joue un rôle primordial : en son absence, le groupe amine du composé **348** réagit préférentiellement pour former le produit de *N*-alkylation-lactonisation. Cette réaction tolère aussi bien des substituants électroattracteurs que donneurs sur l'aminophénol; elle a également été étendue aux aminophénols *N*-alkylés.¹⁶⁵

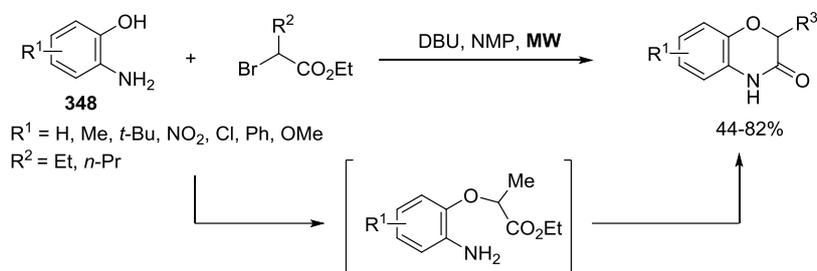


Schéma 134 : Voie de synthèse régiosélective développée par Ma *et al.*

Afin d'accéder rapidement à des plateformes hétérocycliques très diversifiées, une cascade U-4CR/*O*-alkylation a été mise au point par l'équipe de W.-M. Dai (Schéma 135).¹⁶⁶ Dans cette séquence réactionnelle la diversité moléculaire peut être aisément introduite lors de la réaction multicomposant précédant la cyclisation.

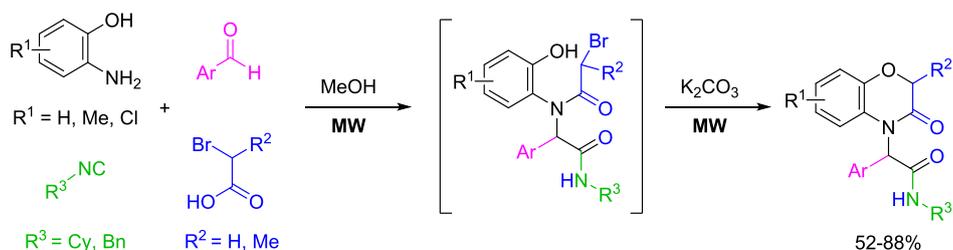


Schéma 135 : Cascade U-4CR/*O*-alkylation

Récemment, l'équipe de Banfi a considérablement élargi le champ d'application de cette réaction en développant une suite réactionnelle compatible avec des aldéhydes aliphatiques, des isonitriles aromatiques et des acides α -hydroxycarboxyliques (Schéma 136).¹⁶⁷

¹⁶³ Caliendo, G.; Perissutti, E.; Santagada, V.; Fiorino, F.; Severino, B.; Cirillo, D.; d'Emmanuele di Villa Bianca, R.; Lippolis, L.; Pinto, A.; Sorrentino, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 815-826.

¹⁶⁴ Dai, W.-M.; Wang, X.; Ma, C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6879-6885.

¹⁶⁵ Feng, G.; Wu, J.; Dai, W.-M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4635-4642; Wu, J.; Nie, L.; Luo, J.; Dai, W.-M. *Synlett* **2007**, *2007*, 2728-2732.

¹⁶⁶ Xing, X.; Wu, J.; Feng, G.; Dai, W.-M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6774-6781.

¹⁶⁷ Banfi, L.; Basso, A.; Giardini, L.; Riva, R.; Rocca, V.; Guanti, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 100-109.

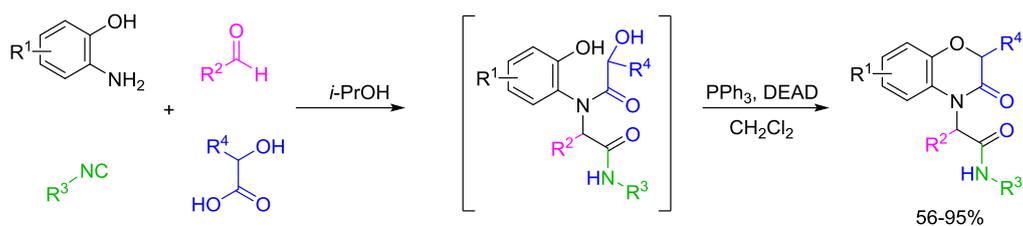


Schéma 136 : Cascade Ugi/Mitsunobu

Ces conditions opératoires permettant l'utilisation de précurseurs d'acides α -hydroxycarboxyliques chiraux, des 1,4-benzoxazin-3-ones énantiopures ont pu être synthétisées (Schéma 137).

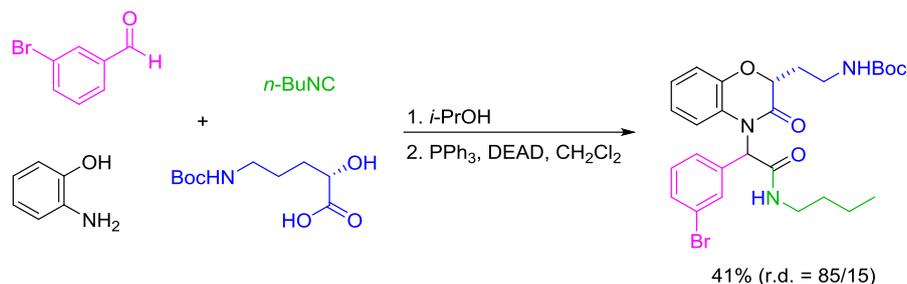
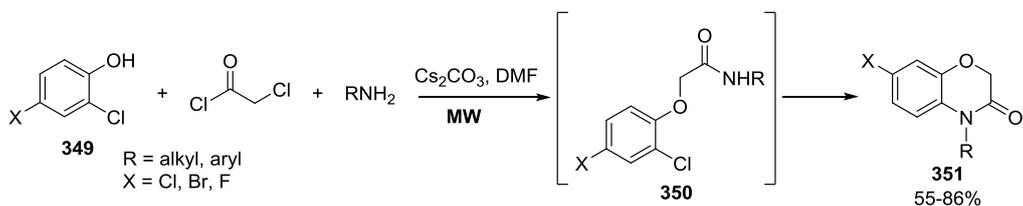


Schéma 137 : Synthèse énantiopure d'une benzoxazin-3-one

D'autres types d'enchaînements réactionnels permettent d'accéder aux 1,4-benzoxazin-3-ones. Tout comme les dérivés de 2-aminophénols, les phénols *ortho*-halogénés sont des précurseurs de choix pour leur synthèse.

3. c. Synthèses à partir d'*ortho*-halogénophénols

Couramment synthétisées à partir de 2-nitrophénol ou de 2-aminophénol, les 1,4-benzoxazin-3-ones peuvent également être obtenues à partir de dérivés du 2-chlorophénol par un enchaînement monotope mettant en jeu trois étapes dont un réarrangement de Smiles. Cette stratégie développée par le groupe de D.-S. Shin permet d'accéder à de nouvelles 1,4-benzoxazin-3-ones diversement substituées avec de bons rendements (Schéma 138).¹⁶⁸ Après formation *in situ* du *N*-benzyl-2-chloroacétamide **349**, le dérivé d'*ortho*-chlorophénol réagit en présence de carbonate de potassium pour former l'acétamide **350**. En présence de carbonate de césium, ce dernier va cycliser après avoir subi un réarrangement de Smiles pour former la benzoxazinone **351** correspondante.


 Schéma 138 : Synthèse monotope de benzoxazinones *via* un réarrangement de Smiles

En 2009, E. Feng *et al.* ont mis au point une synthèse monotope de 1,4-benzoxazin-3-ones *N*-substituées catalysée par du cuivre (I).¹⁶⁹ Cette stratégie est composée de deux étapes : après substitution nucléophile du 2-chloroacétamide **353** par le dérivé phénolique **352**, le composé **354** cyclise en présence d'iodure de cuivre, DBU et d'une base telle que du carbonate de césium pour former le composé **355** (Schéma 139).

¹⁶⁸ Zuo, H.; Meng, L.; Ghate, M.; Hwang, K.-H.; Kweon Cho, Y.; Chandrasekhar, S.; Raji Reddy, C.; Shin, D.-S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3827-3830.

¹⁶⁹ Feng, E.; Huang, H.; Zhou, Y.; Ye, D.; Jiang, H.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2846-2849.

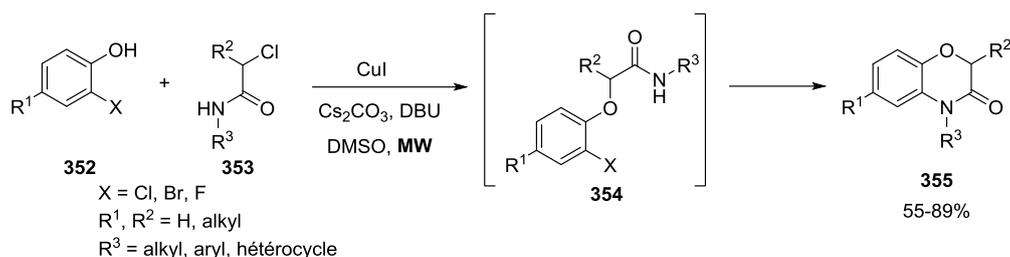


Schéma 139 : Synthèse mono-composant de benzoxazinones catalysée par le cuivre (I)

Très récemment, une synthèse trois composants pallado-catalysée a été publiée par G. Feng *et al.* (Schéma 140).¹⁷⁰ Après formation du 2-(2-halophénoxy)acétate à partir du dérivé phénolique **356** et du 2-bromoalcanoate d'éthyle **357**, il s'ensuit une réaction d'amination intramoléculaire pallado-catalysée avec l'aniline **358**. La cascade se termine alors par une réaction d'amidification intramoléculaire pour former le composé **359**. L'utilisation de XPhos en tant que ligand du palladium est cruciale dans cette cascade.

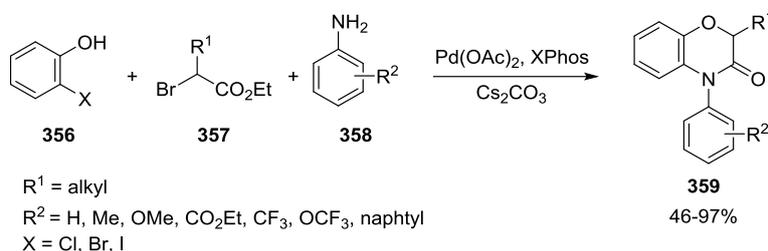


Schéma 140 : Synthèse multi-composant pallado-catalysée

Nous terminerons cette partie par la présentation de deux autres synthèses qui assurent un accès rapide et efficace au motif benzoxazin-3-one.

3. d. Autres synthèses

Tout comme G. Feng *et al.*, K. E. Ylijoki et E. P. Kündig ont publié une voie de synthèse pallado-catalysée (Schéma 141).¹⁷¹ En présence d'une source de palladium (0), de tri-*tert*-butyl phosphine tétrafluoroborate et de carbonate de césium, l'amido alcool **360** est transformé en benzoxazinone **361**. L'amido alcool **360** engagé dans cette réaction est préparé préalablement par condensation de la *N*-méthyl-2-bromoaniline avec l'acide 2-oxophénylacétique correspondant. L'halogénure d'acyle intermédiairement formé est ensuite réduit par NaBH_4 pour fournir l'amido alcool. La cyclisation pallado-catalysée assure une totale rétention de configuration lorsque des amido alcools chiraux sont engagés dans la réaction. Cette voie de synthèse permet d'accéder à des benzoxazinones énantio-pures.

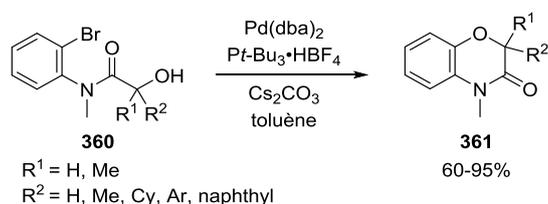


Schéma 141 : Travaux de Ylijoki et Kündig

¹⁷⁰ Feng, G.; Yin, F.; Chen, F.; Song, Q.; Qi, C. *Synlett* **2012**, 2012, 601-606; Feng, G.; Wang, S.; Li, W.; Chen, F.; Qi, C. *Synthesis* **2013**, 45, 2711-2718.

¹⁷¹ Ylijoki, K. E. O.; Kündig, E. P. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 10608-10610.

Le groupe de Kikugawa a décrit une voie de synthèse originale à base d'iode hypervalent (**Schéma 142**).¹⁷² Les *N*-méthoxy-*N*-acylnitrénium et *N*-phthalimido-*N*-acylnitrénium formés *in situ* réagissent en tant qu'électrophiles pour former la liaison C-N du noyau hétérocyclique de la benzoxazinone.

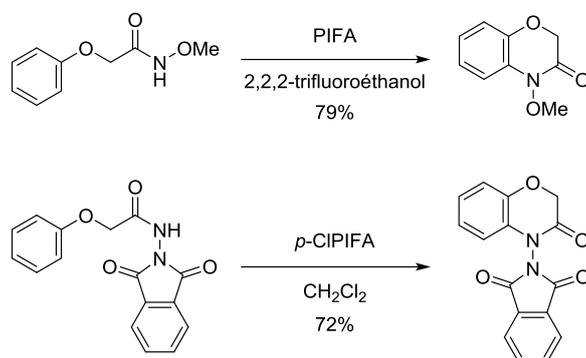


Schéma 142 : Synthèses de benzoxazinones mettant en jeu un nitrénium

Comme nous l'avons vu, plusieurs stratégies de synthèse décrites dans la littérature mettent en jeu des réactions multicomposant, moyen efficace d'introduire une grande diversité moléculaire. Nous nous sommes alors intéressés aux adduits de Passerini-Smiles qui paraissent être des substrats de choix pour synthétiser des benzoxazinones. Dans un premier temps, nous nous intéresserons à la cascade Passerini-Smiles – Réduction – Cyclisation, première stratégie envisagée. Dans un second temps, nous aborderons une deuxième voie de synthèse, un peu plus complexe, reposant sur un double réarrangement de Smiles.

II. Cascade Passerini-Smiles – Réduction – Cyclisation

1. Présentation de la cascade

Les produits de Passerini-Smiles synthétisés à partir des dérivés du 2-nitrophénol présentait une structure du type *O*-aryloxy carboxamide similaire à celle des composés mis en jeu dans les premières synthèses de 1,4-benzoxazin-3-ones. La principale différence reposait sur la nature du dérivé carbonyle engagé dans la cyclisation. Les synthèses décrites dans la littérature mettent en jeu des esters et des nitriles; dans notre cas il s'agit d'un amide (provenant de l'isonitrile).

De manière analogue, nous avons envisagé une stratégie en deux étapes à partir des produits de Passerini-Smiles. Après réduction du groupe nitro, nous avons mis au point des conditions permettant de réaliser la cyclisation (**Schéma 143**).

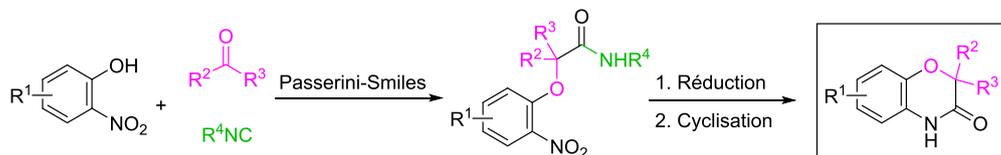


Schéma 143 : Cascade Passerini-Smiles – Réduction – Cyclisation envisagée

La réaction de Passerini-Smiles ayant été détaillée dans le chapitre précédent, nous nous focaliserons ici uniquement sur les deux dernières étapes de la cascade (réduction et cyclisation).

¹⁷² Etsuko, M.; Takeshi, S.; Kikugawa, Y. *Heterocycles* **2003**, *59*, 149-160; Kikugawa, Y.; Nagashima, A.; Sakamoto, T.; Miyazawa, E.; Shiiya, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6739-6744.

2. Mise au point des conditions opératoires

Dans cette stratégie, la première étape consiste à réduire sélectivement le groupe nitro de l'adduit de Passerini-Smiles. Le premier essai d'hydrogénation à 50 °C en flux continu réalisé au H-cube® en présence d'une cartouche de Pd/C (10%) dans le méthanol a permis d'obtenir l'aniline désirée avec une conversion de 80% (**Schéma 144**). En augmentant légèrement la température (60 °C) et en menant la réaction dans un milieu plus dilué, nous avons pu atteindre une conversion totale.

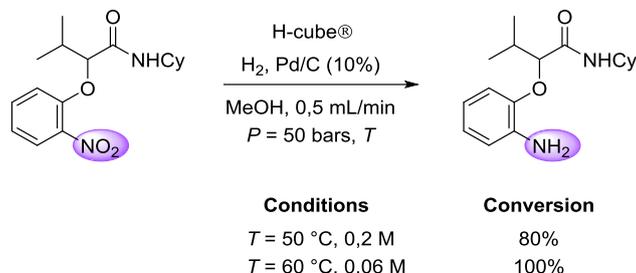


Schéma 144 : Étape d'hydrogénation catalytique

Une fois le *O*-(2-nitro)aryloxy carboxamide réduit en aniline, nous nous sommes intéressés à l'étape de transamidification intramoléculaire (cyclisation). En 2007, une stratégie analogue a été développée au laboratoire pour synthétiser des quinoxalines à partir de dérivés de Ugi-Smiles (**Schéma 145**).¹⁷³

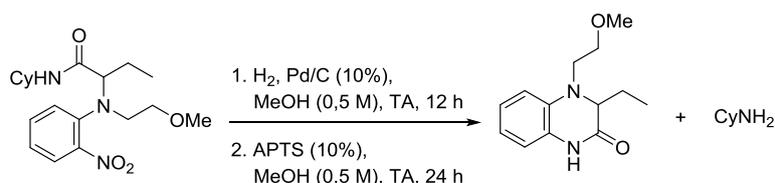


Schéma 145 : Synthèse de la 3,4-dihydroquinoxalinone

Nous avons tout d'abord essayé de réaliser la transamidification dans ces conditions. Après 12 heures à reflux du méthanol et en présence d'APTS (10%), le taux de conversion était inférieur à 10%. Nous avons alors tenté la réaction en présence de deux équivalents d'APTS; cela n'a pas conduit à de meilleurs résultats. L'apport d'énergie thermique (chauffage à 80 °C dans du toluène) n'a pas été plus concluante (conversion < 10%). La cyclisation d'*O*-(amino)aryloxy carboxamides s'est avérée être plus difficile que celle des *N*-aminoaryl carboxamides.

Nous avons alors envisagé l'utilisation d'un acide plus fort tel que l'acide trifluoroacétique, capable de mieux activer l'amide. Un essai a été réalisé à 120 °C sous irradiation micro-onde, dans du méthanol en présence de cinq équivalents de TFA. Après une heure dans ces conditions, une conversion encourageante de 66% a été obtenue. Cependant, nous avons observé la formation d'*O*-aminoaryloxy carboxylate de méthyle (très minoritaire), résultant de la transestérification par le méthanol (**Figure 52**).

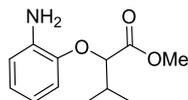


Figure 52 : Produit secondaire de transestérification

Compte tenu de ces résultats, nous avons décidé de remplacer le méthanol par du toluène. Le **Tableau 21** rassemble les essais réalisés dans le cadre de l'optimisation de l'étape de cyclisation.

¹⁷³ Oble, J.; El Kaïm, L.; Gizzi, M.; Grimaud, L. *Heterocycles* **2007**, *73*, 503-517.

Dans le cas de l'APTS, seules des conversions relativement faibles (< 10%) ont été obtenues. En revanche, l'acide trifluoroacétique permet d'obtenir le produit de cyclisation avec de bons rendements. L'utilisation de deux équivalents de TFA dans du toluène à 80 °C pendant 12 heures a permis d'isoler le produit désiré **362** avec un rendement de 89%.

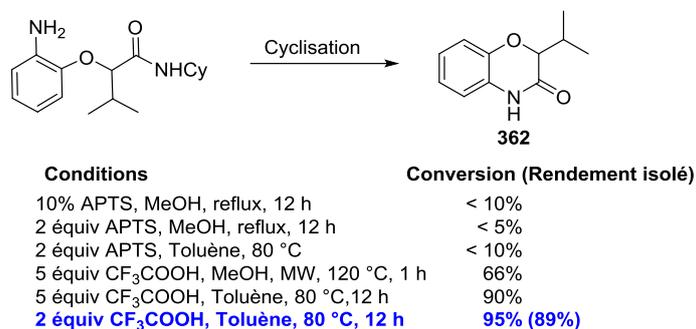


Tableau 21 : Mise au point de l'étape de cyclisation

Ayant trouvé des conditions satisfaisantes pour chacune des deux étapes de la cascade, nous avons essayé de changer le solvant utilisé dans la deuxième étape afin de développer une séquence monotope. Pour cela nous avons tenté la cyclisation dans des solvants compatibles avec l'hydrogénation catalytique. Lorsque la réaction a été réalisée dans l'éthanol en présence de cinq équivalents de TFA une conversion relativement faible de 37% a été observée. Le trifluoroéthanol, quant à lui, n'a pas permis d'obtenir la benzoxazinone souhaitée. Compte tenu de ces résultats peu encourageants, nous n'avons pas poursuivi l'étude plus loin.

Les conditions optimisées pour cet enchaînement réduction – cyclisation d'adduits de Passerini-Smiles sont rassemblées sur le **Schéma 146** ci-dessous.

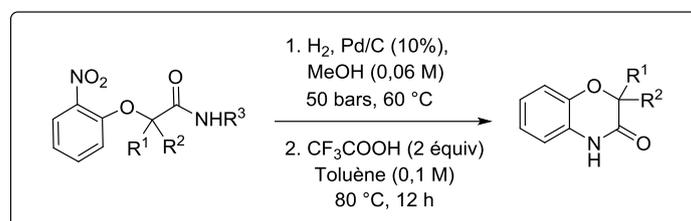


Schéma 146 : Conditions optimisées pour la séquence réduction – transamidification

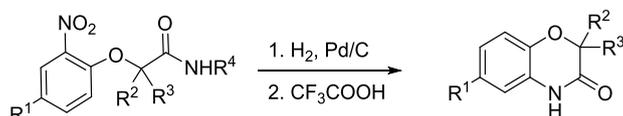
Une fois les conditions optimisées, nous nous sommes intéressés au champ d'application de cette séquence réactionnelle.

3. Champ d'application

Nous avons engagé différents *O*-(2-nitro)aryloxy carboxamides dans cette cascade afin d'en étudier les limites. Que le noyau aromatique dérivant du 2-nitrophénol soit substitué par un groupe électrodonneur (entrées 2 et 5, **Tableau 22**) ou électroattracteur (entrées 3 et 7, **Tableau 22**), de très bons rendements ont été obtenus dans les deux cas. De plus, la présence d'un atome d'halogène sur la partie aromatique des benzoxazinones est très intéressante en vue d'une post-fonctionnalisation de ces plateformes hétérocycliques. Cela pourrait notamment être fait *via* des couplages organométalliques.

Divers isonitriles ont été utilisés pour synthétiser des adduits de Passerini-Smiles ayant des chaînes *N*-alkyles différentes. Les exemples montrent que la cyclisation n'est pas influencée par la nature de la chaîne *N*-substituée de l'amide.

Concernant la chaîne latérale en α de l'amide, la nature des groupes présents ne semble pas avoir d'influence sur l'efficacité de la séquence. En effet, quels que soient les substituants (chaîne aliphatique ou noyau aromatique), excepté le 4-méthoxyphényle (entrée 5, **Tableau 22**), les benzoxazinones correspondantes sont obtenues avec de très bons rendements. Le faible rendement obtenu lors de la transformation du composé **281** peut s'expliquer par sa dégradation rapide lorsqu'il est engagé dans la séquence réduction – cyclisation. Cette cascade permet également d'accéder facilement à des benzoxazinones *gem*-disubstituées (entrées 7, 8 et 9, **Tableau 22**).



Entrée	Substrat	Produit	Rendement
1	 274	 363	89%
2	 286	 364	65%
3	 294	 365	76%
4	 277	 366	94%
5	 281	 367	39%
6	 272	 368	78%
7	 305	 369	75%
8	 271	 370	78%
9	 303	 371	44%

Tableau 22 : Benzoxazinones synthétisées via la stratégie réduction-cyclisation

Lors de cette étude nous avons mis au point des conditions permettant d'accéder rapidement à des 1,4-benzoxazin-3-ones via une cascade réduction – cyclisation à partir d'adduits de Passerini-Smiles dérivés du

2-nitrophénol. Malgré de bons rendements, cette voie de synthèse présente l'inconvénient de perdre une partie de la diversité moléculaire introduite lors de la réaction de Passerini-Smiles, première étape de la cascade. En effet, lors de la cyclisation par transamidification la partie *N*-substituée de l'amide est éliminée.

Dans le but de conserver la diversité sur la chaîne *N*-alkyle provenant de l'isonitrile, nous avons envisagé le développement d'une stratégie pallado-catalysée après transformation de l'aniline en sel de diazonium.

4. Cyclisation pallado-catalysée

Les produits de Passerini-Smiles réduits en anilines ont été transformés en sels de diazonium selon le mode opératoire publié en 2009 par le groupe de Cougnon et Gohier.¹⁷⁴ Différentes conditions opératoires ont été testées pour réaliser cette cyclisation. L'utilisation de tris(dibenzylideneacétone)dipalladium(0) en présence de tri(*o*-tolyl)phosphine et de carbonate de potassium dans l'acétonitrile n'a pas permis d'obtenir le produit désiré (Schéma 147).

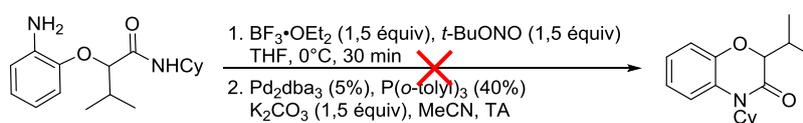


Schéma 147 : Première tentative de cyclisation pallado-catalysée

De même, la catalyse par d'autres sources de palladium (0) en présence de *tert*-butanolate de potassium n'a également pas conduit au produit de cyclisation attendu (Schéma 148). En effet, seul le produit de réduction **372** a été isolé avec un rendement de 66% dans le cas du palladium sur charbon et de 73% dans le cas du palladium diacétate.

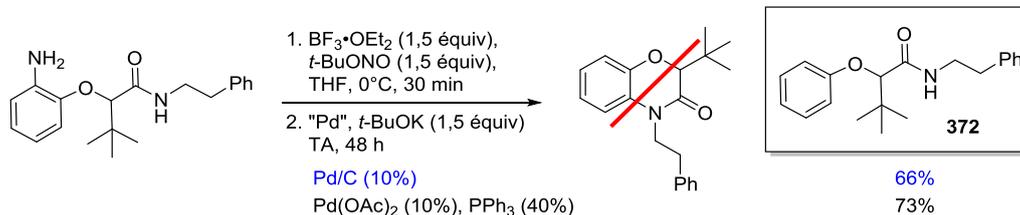


Schéma 148 : Autres essais de cyclisation

Compte tenu de ces résultats, nous nous sommes orientés vers une autre stratégie visant, elle aussi, à conserver la totalité de la diversité moléculaire présente sur le produit de Passerini-Smiles.

III. Cascade Passerini – Double Smiles – S_NAr

1. Présentation de la stratégie envisagée

La plupart des synthèses de 1,4-benzoxazin-3-ones décrites dans la littérature mettant en jeu un dérivé du 2-nitrophénol suivent la même stratégie : après une étape de *O*-alkylation, il s'ensuit toujours une étape de réduction du groupe nitro avant cyclisation. Ainsi, la formation du cycle non aromatique de la benzoxazinone se fait toujours par addition nucléophile de l'aniline sur un dérivé carbonylé.

La voie de synthèse proposée diffère de ces stratégies notamment par la nature de la dernière étape. Dans cette cascade, nous avons envisagé la cyclisation des adduits de Passerini-Smiles par substitution nucléophile

¹⁷⁴ Nguyen, N. H.; Cougnon, C.; Gohier, F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3955-3957.

aromatique sur le carbone portant le groupe nitro. Cette stratégie permet de conserver le substituant présent sur l'atome d'azote de l'amide.

Dans un premier temps, nous nous sommes focalisés sur la possibilité de réaliser un réarrangement de Smiles *O-N*, transfert bien décrit dans la littérature (**Schéma 149**).

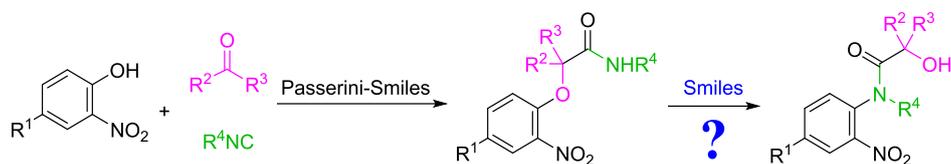


Schéma 149 : Cascade Passerini-Smiles – Smiles envisagée

2. Premiers essais

Les premiers essais ont été réalisés par Aurélie Dos Santos en milieu basique dans l'acétonitrile en présence de carbonate de césium (**Schéma 150**).

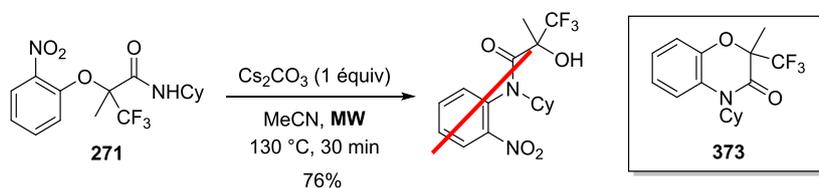


Schéma 150 : Premier essai de cyclisation

En chauffant à reflux l'adduit de Passerini-Smiles, aucune trace de produit réarrangé n'a pu être observée; seul le produit de départ a été récupéré en totalité. Après 30 min à 130 °C sous irradiation micro-onde, aucune trace du produit de Smiles n'a été observée. En revanche, la benzoxazinone **373** (produit de cyclisation) a été isolée avec un rendement de 76%. Ce résultat très encourageant nous a incités à tester la réaction avec des substrats α -monosubstitués (**Schéma 151**). Dans ces mêmes conditions, la benzoxazinone **374** a été obtenue avec un très faible rendement (8%) et le produit de départ a été récupéré en quasi-totalité (89%).

La cyclisation du composé **271** (substrat α -gem-disubstitué) se fait plus facilement que celle du composé **273** (substrat α -monosubstitué); ceci est très probablement dû à un effet Thorpe-Ingold.

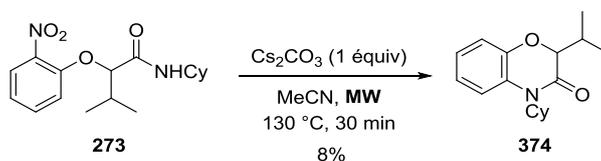


Schéma 151 : Tentative de cyclisation du *N*-cyclohexyl-3-méthyl-2-(2-nitrophénoxy)butanamide

3. Mise au point de la réaction de cyclisation

Nous nous sommes alors concentrés sur la mise au point des conditions de cyclisation des adduits de Passerini-Smiles dérivés d'aldéhydes afin de former les 1,4-benzoxazin-3-ones correspondantes. Une étude minutieuse réalisée en faisant varier chaque paramètre l'un après l'autre a permis d'optimiser la réaction. Afin de pouvoir comparer les résultats, toutes les conditions testées et présentées par la suite ont été réalisées sur le même substrat **273**. Après avoir testé différentes bases, nous nous sommes intéressés au solvant puis nous avons étudié l'influence de la concentration du milieu et de la température.

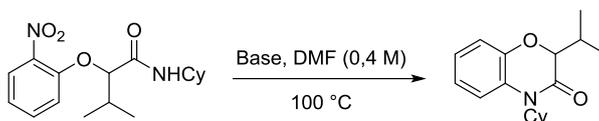
3. a. Choix de la base

Le **Tableau 23** ci-dessous rassemble les résultats obtenus lors de l'étude concernant le choix de la base.

Alors que le carbonate de césium seul ne permet pas de réaliser la cyclisation lorsqu'il est en mélange avec de l'hydrure de sodium, un rendement encourageant de 58% est obtenu.

Nous pouvons également remarquer que l'utilisation de DBU (entrée 7, **Tableau 23**) ne permet pas la formation de la benzoxazinone attendue.

Le *tert*-butanolate de potassium (entrée 5, **Tableau 23**) et l'hydrure de potassium (entrée 4, **Tableau 23**), bases plus fortes que le carbonate de césium, semblent être plus appropriés. Un léger excès de *t*-BuOK (1,5 équivalent) est nécessaire pour avoir une conversion totale. Par la suite, l'optimisation a été poursuivie avec le *tert*-butanolate de potassium.



Entrée	Base (équiv)	Temps	Rendement (substrat récupéré)
1	Cs ₂ CO ₃ (1)	3 h	0% (100%)
2	NaH (2)	3 h	54% (30%)
3	Cs ₂ CO ₃ (1) / NaH (1,2)	3 h	58% (13%)
4	KH (1,5)	3 h	69% (0%)
5	<i>t</i>-BuOK (1,5)	2 h	82% (0%)
6	<i>t</i> -BuOK (1)	3 h	79% (17%)
7	DBU (1,5)	3 h	0% (100%)

Tableau 23 : Choix de la base pour la cyclisation

3. b. Influence du solvant, de la concentration et de la température

Dans le **Tableau 24** sont rassemblés les principaux résultats de l'optimisation. De manière générale de très bons résultats sont obtenus lorsque la cyclisation a lieu dans le DMF. En revanche, les rendements chutent considérablement dès que la réaction est réalisée dans l'acétonitrile ou le THF (entrée 1 et 2, **Tableau 24**). Lorsque la réaction est effectuée à plus basse température (80 °C) la conversion en benzoxazinone n'est plus totale (entrée 6, **Tableau 24**). Le rendement de la réaction est d'autant meilleur que le milieu est dilué (entrée 4, **Tableau 24**).

Entrée	Solvant	T (°C)	c (M)	Temps	Rendement (substrat récupéré)
1	MeCN	75	0,4	3 h	28%
2	THF	65	0,4	2 h	36% (0%)
3	DMF	100	0,4	2 h	82% (0%)
4	DMF	100	0,2	1 h	89% (0%)
5	DMF	100	0,8	2 h	85% (0%)
6	DMF	80	0,4	3 h	71% (19%)

Tableau 24 : Influence des différents paramètres, base : *t*-BuOK (1,5 équiv)

Les conditions permettant d'avoir les meilleurs résultats dans le cas d'adduits de Passerini-Smiles α -monosubstitués nécessitent un chauffage à 100 °C pendant 1 h dans du DMF (0,2 M) en présence de 1,5 équivalent de *t*-BuOK (**Schéma 152**). Initialement de 8%, le rendement de la réaction choisie pour cette optimisation a été multiplié par un facteur 11.

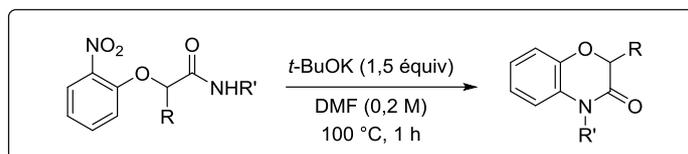


Schéma 152 : Conditions optimisées de la cyclisation d'adduits de Passerini-Smiles α -monosubstitués

Parallèlement, un travail analogue a été mené pour les adduits de Passerini-Smiles α -*gem*-disubstitués. Les résultats étant très proches de ceux obtenus pour les adduits α -monosubstitués, nous nous contenterons de donner directement les conditions optimisées (**Schéma 153**). La seule différence se situe au niveau de la quantité de base à ajouter pour réaliser la cyclisation. De manière inexplicée, pour des substrats α -*gem*-disubstitués, deux équivalents de base permettent d'obtenir de meilleurs rendements.

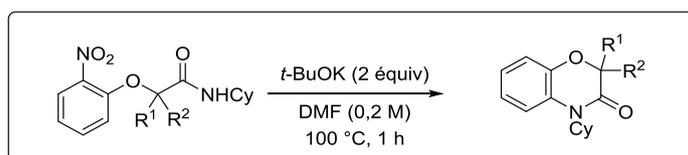


Schéma 153 : Conditions optimisées de la cyclisation d'adduits de Passerini-Smiles α -*gem*-disubstitués

Une fois les conditions de cyclisation optimisées pour les adduits de Passerini-Smiles α -mono et *gem*-disubstitués, nous nous sommes intéressés au mécanisme de cette séquence.

4. Mécanisme de la cyclisation

Les premiers exemples ayant été réalisés sur des adduits de Passerini-Smiles non substitués sur le noyau aromatique aucune question concernant la structure des produits formés ne se posait. En revanche, dans le cas d'adduits de Passerini-Smiles disymétriquement substitués, la structure du produit formé diffère selon le type de mécanisme mis en jeu; deux régioisomères sont possibles (**Schéma 154**).

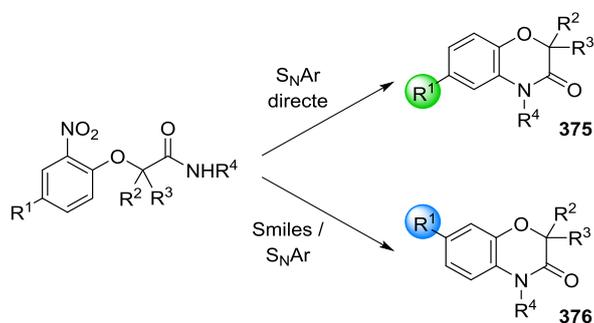


Schéma 154 : Régioisomères possibles

Les analyses RMN ne permettant de conclure avec certitude quant à la structure du régioisomère formé (en HMBC, certains couplages 4J sont visibles alors que certains couplages 3J ne le sont pas), nous nous sommes attachés à faire cristalliser les produits de cyclisation. L'acquisition de clichés de diffraction des rayons X a permis de lever l'ambiguïté au niveau de la structure des produits cyclisés. Sur la **Figure 53** ci-dessous, est représenté le cliché de diffraction des rayons X de la benzoxazinone **377** obtenue à partir du 1-(4-chloro-2-nitrophénoxy)-*N*-cyclohexylcyclobutane-1-carboxamide **299**. Sur ce cliché de diffraction, nous pouvons remarquer que l'atome de chlore se trouve en *para* de l'atome d'azote de l'amide alors qu'initialement il se trouvait en *para* de l'atome d'oxygène de l'adduit de Passerini-Smiles **299**.

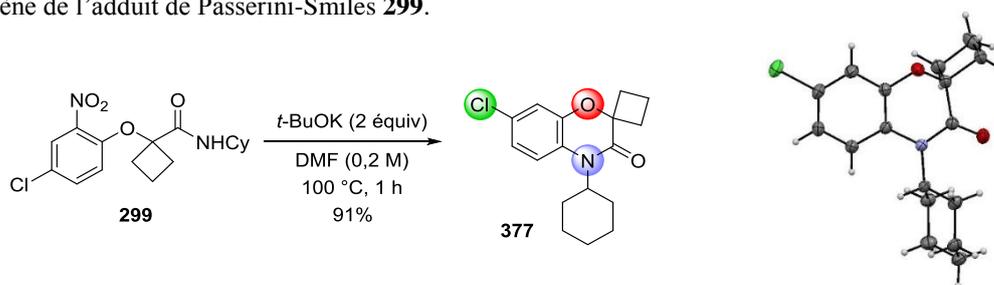


Figure 53 : Structure et cliché de diffraction des rayons X de la benzoxazinone **377**

D'un point de vue mécanistique, cette sélectivité en faveur du régioisomère **376** permet d'exclure la possibilité d'une substitution directe sur le carbone portant le groupe nitro par l'amide.

Le mécanisme de cyclisation proposé se compose de trois étapes : après déprotonation de l'amide par le *tert*-butanolate de potassium, l'intermédiaire de Meisenheimer de type spiro **378** serait formé par substitution nucléophile aromatique intramoléculaire (réarrangement de Smiles). La benzoxazinone **377** serait obtenue après migration de l'atome d'oxygène du composé spiro **378** et élimination concomitante du groupe nitro (**Schéma 155**).

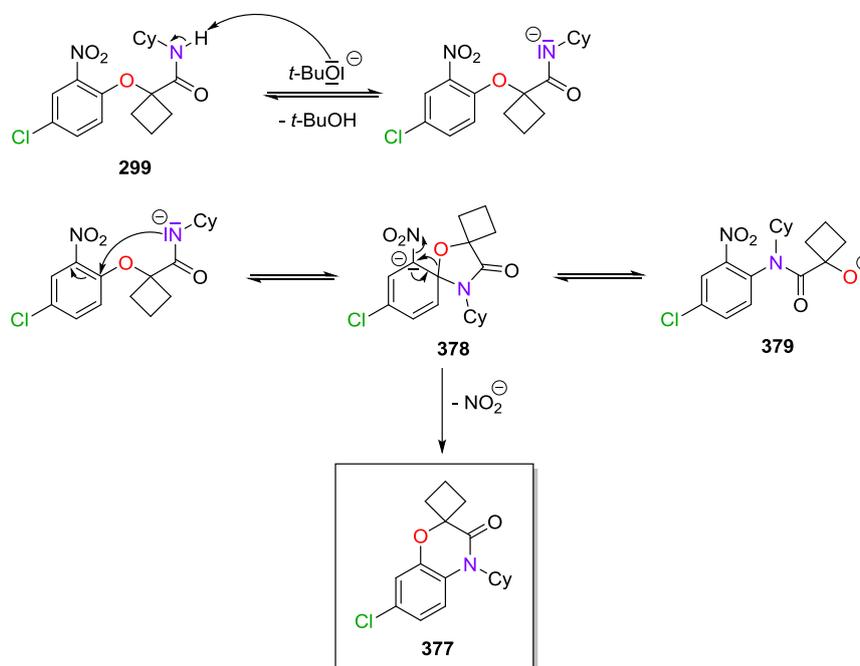


Schéma 155 : Mécanisme proposé pour la cyclisation *via* la stratégie Smiles – S_NAr

Aucune trace de produit de Smiles réarrangé **379**, a priori en équilibre avec l'intermédiaire spiro **378**, n'a été observée lorsque la réaction a été réalisée. La formation du bicyclique fusionné [6,6] avec départ concomitant du groupe nitro permet probablement de déplacer les équilibres en faveur de la benzoxazinone.

Ce résultat est à rapprocher de l'étude théorique publiée en 2008 par le groupe de Zhang et Ma concernant la formation de pyrido[2,3-b][1,4]oxazines par cyclisation de l'anion **383** formé à partir du 2-chloroacétamide **380** et de la 2-chloro-3-hydroxypyridine **381** en milieu basique (**Figure 54**).¹⁷⁵

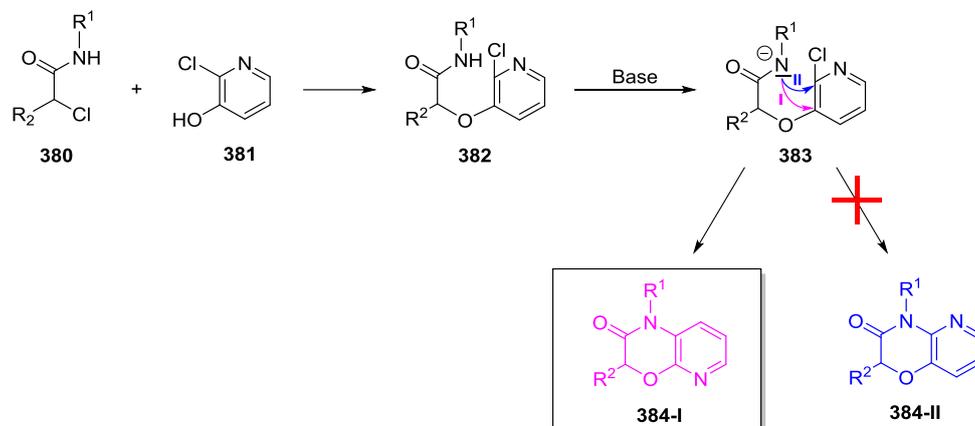


Figure 54 : Réaction étudiée par calculs théoriques par le groupe de Zhang et Ma

Le chemin réactionnel impliquant le passage par un intermédiaire spiro (chemin I) et la cyclisation par substitution directe de l'atome de chlore (chemin II) ont été modélisés. D'un point de vue énergétique, le chemin II nécessite une barrière d'activation plus importante que le chemin I (**Figure 55**).

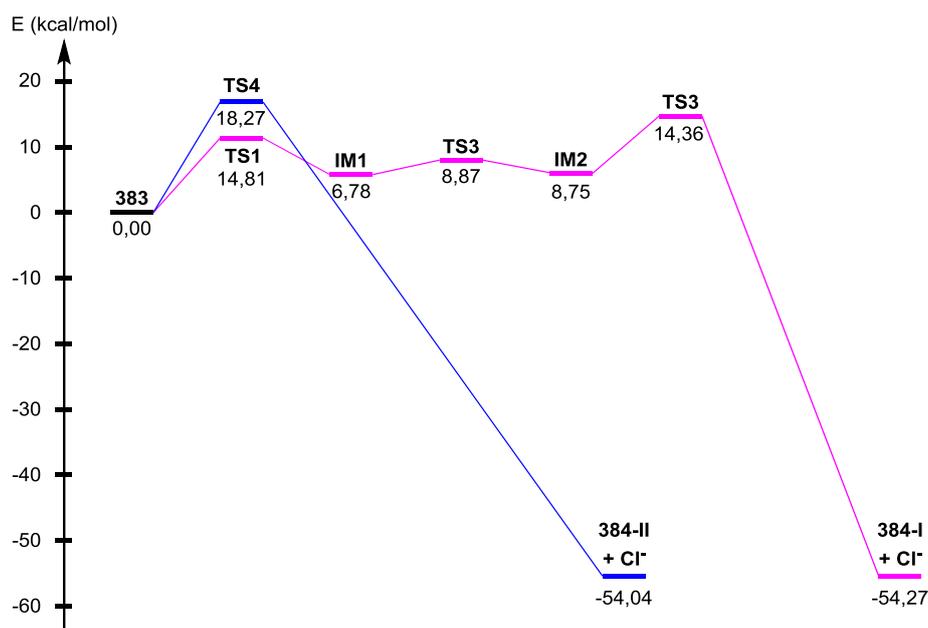


Figure 55 : Profil des deux chemins réactionnels

Ce type de cyclisation conduisant uniquement au composé **384-II** implique le passage par un réarrangement de Smiles. Par analogie avec cette étude théorique, nous pouvons comprendre l'obtention exclusive du régioisomère **376** dans notre cas.

Après s'être intéressés au mécanisme de la cyclisation, nous avons étudié le champ d'application de cette nouvelle voie de synthèse.

¹⁷⁵ Sun, H.; Li, J.; Zhang, D.; Ma, C.; Liu, C. *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, *21*, 215-218.

5. Champ d'application et limites de la cyclisation

5. a. À partir d'*O*-(2-nitro)aryloxy carboxamides

Afin d'étudier la tolérance de la cyclisation par rapport aux différents groupes introduits lors du couplage de Passerini-Smiles, nous avons réalisé la réaction à partir de divers *O*-(2-nitro)aryloxy carboxamides (**Figure 56**).

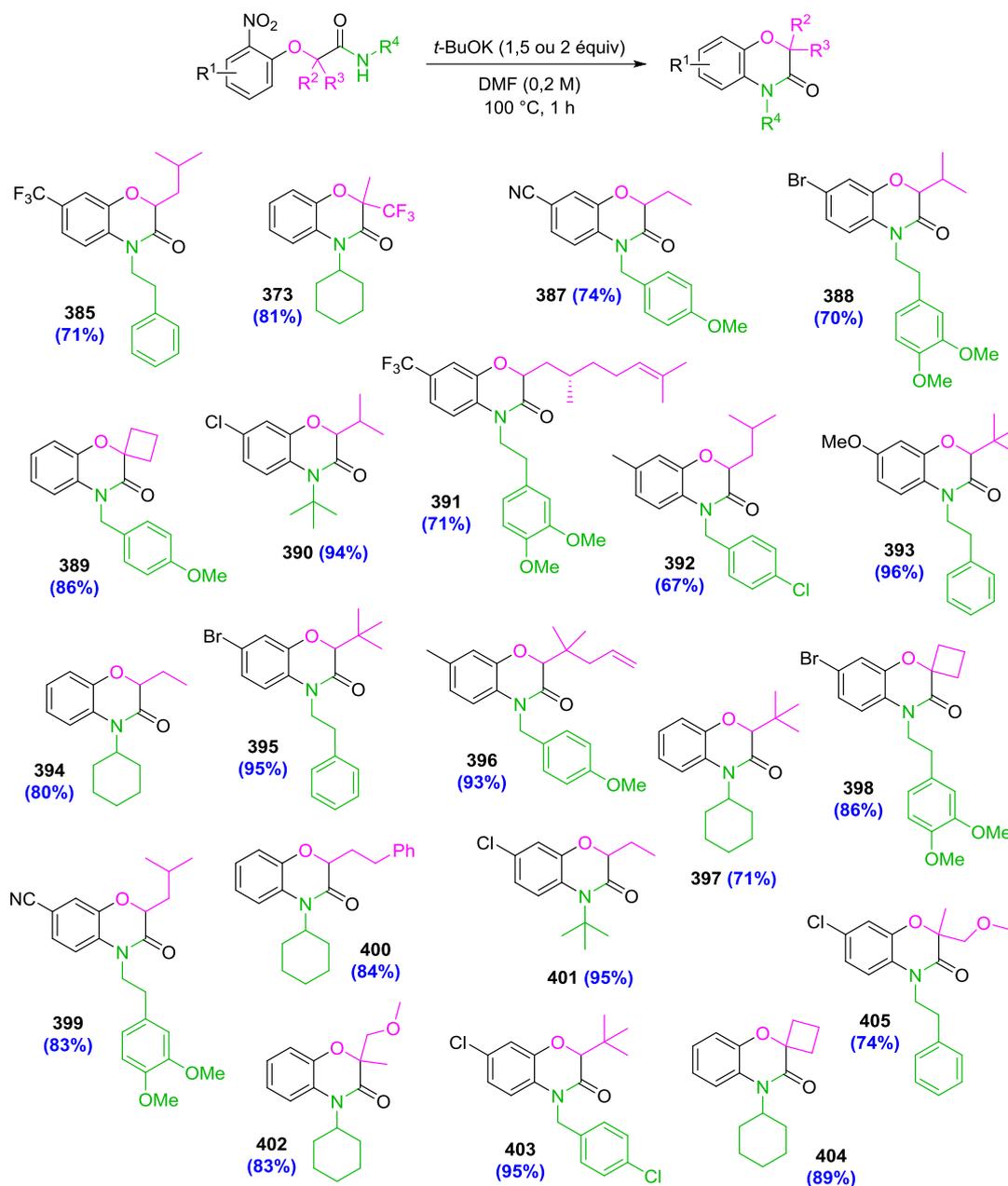


Figure 56 : Benzoxazinones synthétisées via la stratégie Smiles – S_NAr (dérivés du 2-nitrophénol)

En faisant varier la nature des groupes R¹, R², R³ et R⁴, des benzoxazinones très diversifiées ont pu être synthétisées avec des rendements très satisfaisants, allant de 67 à 96%.

Nous remarquons que la cyclisation n'est pas sensible à l'encombrement stérique au niveau de l'atome d'azote de l'amide. Des groupes relativement volumineux tels que le *tert*-butyle (composés **390** et **401**) ou l'homovératryle (composés **388**, **391**, **398** et **399**) n'affectent pas les rendements.

Globalement, la cascade Smiles – S_NAr présente une bonne tolérance au niveau des substituants présents sur le noyau aromatique. Des substituants électrodonneurs tels que des groupes méthoxy ou méthyle permettent d’obtenir les benzoxazinones correspondantes avec de bons rendements (composés **392**, **393**, **396**). En ce qui concerne les groupes électroattracteurs, les résultats sont également très satisfaisants excepté pour le groupe nitro. En effet, de manière surprenante, aucune trace de produit cyclisé n’a pu être observée lorsque le *O*-(2,4-dinitrophénoxy) carboxamide **316** a été engagé dans la réaction (**Schéma 156**). La cyclisation ne semble pas être compatible avec des dérivés de type *O*-aryloxy carboxamide 2,4-dinitré. Afin de comprendre ce résultat assez surprenant des essais complémentaires à partir d’*O*-(2-halogéno)aryloxy carboxamides ont été réalisés; les résultats seront présentés ci-après (partie 5.b).

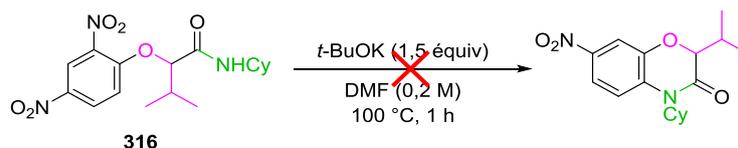


Schéma 156 : Tentative de cyclisation d’un *O*-(2,4-dinitrophénoxy) carboxamide

Concernant la position α , la cyclisation a été réalisée à partir d’adduits de Passerini-Smiles mono- et *gem*-disubstitués par des chaînes alkyles plus ou moins longues et ramifiées : les rendements sont très bons et ne semblent pas dépendre de la chaîne latérale. La cascade Smiles-S_NAr est également compatible avec un groupe électroattracteur (composé **373**) ou un cycle relativement tendu (composés **389**, **398**, **404**) en position α .

Nous avons également tenté la cyclisation à partir d’adduits de Passerini-Smiles possédant un groupe aromatique en position α tel que le composé **278** (**Schéma 157**). Les conditions optimisées n’ont pas conduit à la formation de la benzoxazinone attendue mais à un produit d’oxydation (composé **406**).

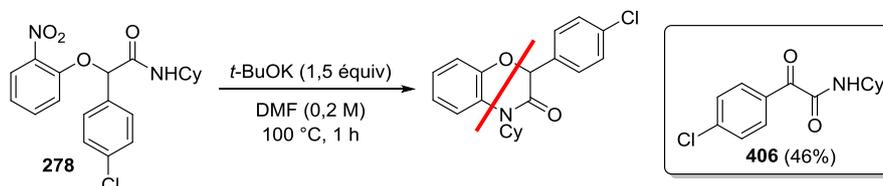


Schéma 157 : Tentative de cyclisation du 2-(4-chlorophényl)-*N*-cyclohexyl-2-(2-nitrophénoxy)acétamide

La présence du noyau aromatique rend probablement le proton en α de l’amide plus acide. Ainsi, en présence d’une base, la déprotonation se fait préférentiellement sur cette position. Le réarrangement de Smiles n’ayant pas lieu pour des cycles à trois atomes, l’anion ne peut pas évoluer. En présence de trace d’oxygène, il finit probablement par se peroxyder et conduit ensuite à la formation du composé **406** (**Schéma 158**).

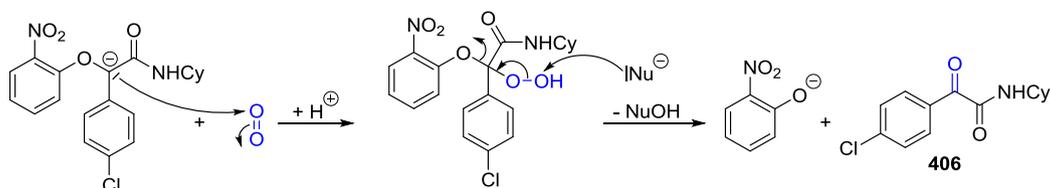
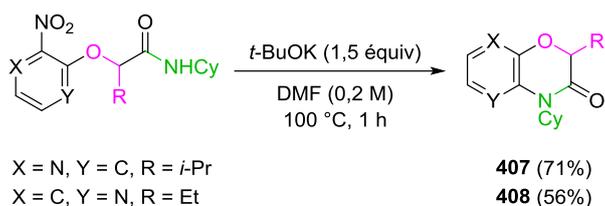


Schéma 158 : Mécanisme proposé pour la formation du composé **406**

Ainsi, la séquence Smiles – S_NAr n’est donc pas compatible avec des noyaux aromatiques en position α .

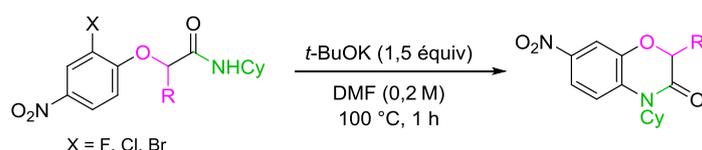
Nous nous sommes ensuite intéressés aux dérivés hétérocycliques du type *O*-pyridinoxy carboxamides. La réaction a été réalisée sur deux exemples et des rendements comparables à ceux obtenus avec les *O*-(2-nitro)aryloxy carboxamides ont été obtenus (**Schéma 159**).


Schéma 159 : Cyclisation de-pyridinoxy carboxamides *via* la stratégie Smiles – S_NAr

Cette étude a montré qu'il était possible de synthétiser des benzoxazinones *via* une cascade Smiles – S_NAr à partir d'adduits de Passerini-Smiles dérivant du 2-nitrophénol. Nous avons souhaité étendre le champ d'application de cette séquence réactionnelle à des *O*-(2-halogéno)aryloxy carboxamides.

5. b. À partir d'*O*-(2-halogéno)aryloxy carboxamides

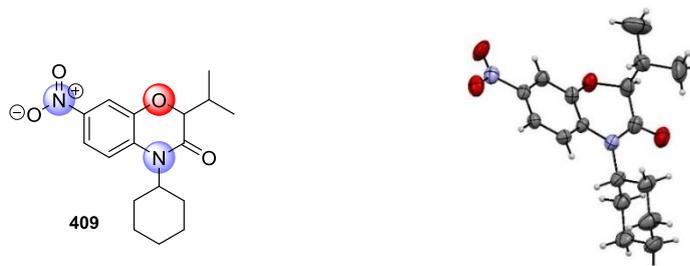
Afin de comprendre ce qui empêchait la cyclisation des *O*-aryloxy carboxamides 2,4-dinitrés, nous avons envisagé la réaction à partir de dérivés *O*-(2-halogéno-4-nitro)aryloxy carboxamides. Nous avons réalisé trois essais en faisant varier la nature de l'halogène. Dans les conditions optimisées développées précédemment, le dérivé bromé (entrée 3, **Tableau 25**) ne réagit pas alors que les composés fluoré et chloré (entrées 1 et 2, **Tableau 25**) permettent d'obtenir la benzoxazinone **409** avec des rendements respectifs de 83 et 74%.



Entrée	Substrat	Produit	Rendement
1	 313	 409	83%
2	 314		74%
3	 315	-	0%

Tableau 25 : Tentatives de cyclisation d'*O*-(2-halogéno)aryloxy carboxamides

La structure de cette benzoxazinone a été confirmée par l'obtention d'un cliché de diffraction des rayons X (**Figure 57**). Tout comme dans le cas des dérivés nitrés, les substrats fluorés et chlorés réagissent selon un mécanisme du type Smiles – S_NAr.


Figure 57 : Cliché de diffraction des rayons X de la benzoxazinone 409

La cyclisation de dérivés *O*-(2-halogéno-4-nitro)aryloxy carboxamides étant possible, le groupe nitro en position *para* de l'atome d'oxygène du noyau aromatique n'est pas incompatible avec la cascade Smiles – S_NAr mise au point. Ainsi, le problème rencontré avec le dérivé *O*-aryloxy carboxamide 2,4-dinitré **319** est spécifique à la présence simultanée des deux groupes nitro sur le noyau aromatique.

Les résultats très satisfaisants obtenus à partir des dérivés fluorés et chlorés nous ont incités à étendre un peu plus le champ d'application de cette cascade. Une partie de ce travail a fait l'objet du stage BTS d'Emmanuelle Robineau. En effet, ces substrats permettent d'accéder à des benzoxazinones 7-nitrées facilement fonctionnalisables après réduction du groupe nitro. Quelques exemples de benzoxazinones synthétisées à partir d'*O*-(2-fluoro-4-nitro)aryloxy carboxamides sont représentées sur la **Figure 58**. Les rendements obtenus sont un peu plus faibles que ceux obtenus à partir d'*O*-(2-nitro)aryloxy carboxamides mais restent tout de même satisfaisants.

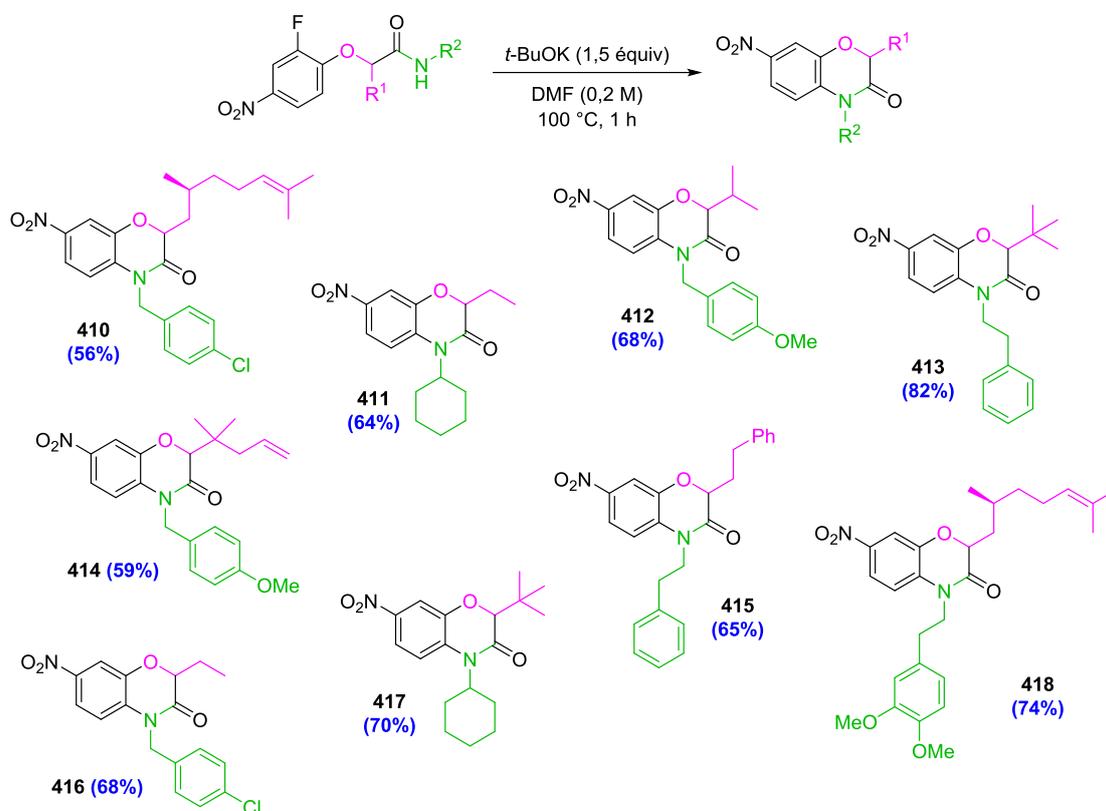


Figure 58 : 7-nitro-benzoxazinones synthétisées *via* la stratégie Smiles – S_NAr

Après avoir étudié en détail le champ d'application de la séquence Smiles – S_NAr développée à partir d'*O*-(2-nitro)aryloxy carboxamides, nous nous sommes demandés s'il était possible de développer une version monotope de cette cascade.

6. Développement d'une version monotope

La cascade Passerini – Double Smiles – S_NAr est composée d'un couplage de Passerini-Smiles suivi d'un enchaînement Smiles – S_NAr. Compte tenu de l'efficacité et des très bons rendements de ces deux étapes prises séparément, nous nous sommes intéressés à la mise au point d'une version monotope de la cascade.

Le couplage de Passerini-Smiles optimisé se faisant sans solvant, ces conditions se prêtaient bien au développement d'une séquence monotope. Un premier essai a été réalisé en reprenant les conditions optimisées

pour le couplage de Passerini-Smiles. Après 12 heures à 55 °C, le DMF et le *tert*-butanolate de potassium ont été ajoutés et le mélange a été chauffé pendant une heure à 100 °C. Après purification, la benzoxazinone attendue a été isolée avec un rendement de 88% (**Schéma 160**). Ce premier exemple a montré que la cyclisation se faisait très bien même en présence de DABCO (ajouté dans le cas du couplage de Passerini-Smiles avec des aldéhydes).

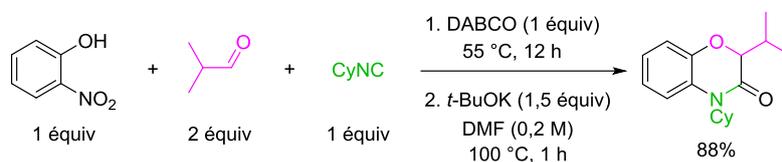


Schéma 160 : Première tentative de réaction monotope séquentielle

Une fois le concept validé, nous avons réalisé la synthèse de quelques benzoxazinones en faisant varier les trois partenaires de la réaction multicomposant. Les réactions monotopes diffèrent légèrement selon la nature du composé carbonylé et le type de nitrophénol mis en jeu. Ceci est lié aux variantes du couplage de Passerini-Smiles et des séquences Smiles – S_NAr développées dans le cas des aldéhydes et des cétones. Quelques benzoxazinones ont été synthétisées *via* cette séquence monotope; de bons rendements, souvent supérieurs à ceux obtenus en deux étapes avec purification intermédiaire, ont été obtenus; les rendements obtenus en deux étapes sont indiqués entre parenthèses (**Figure 59**).

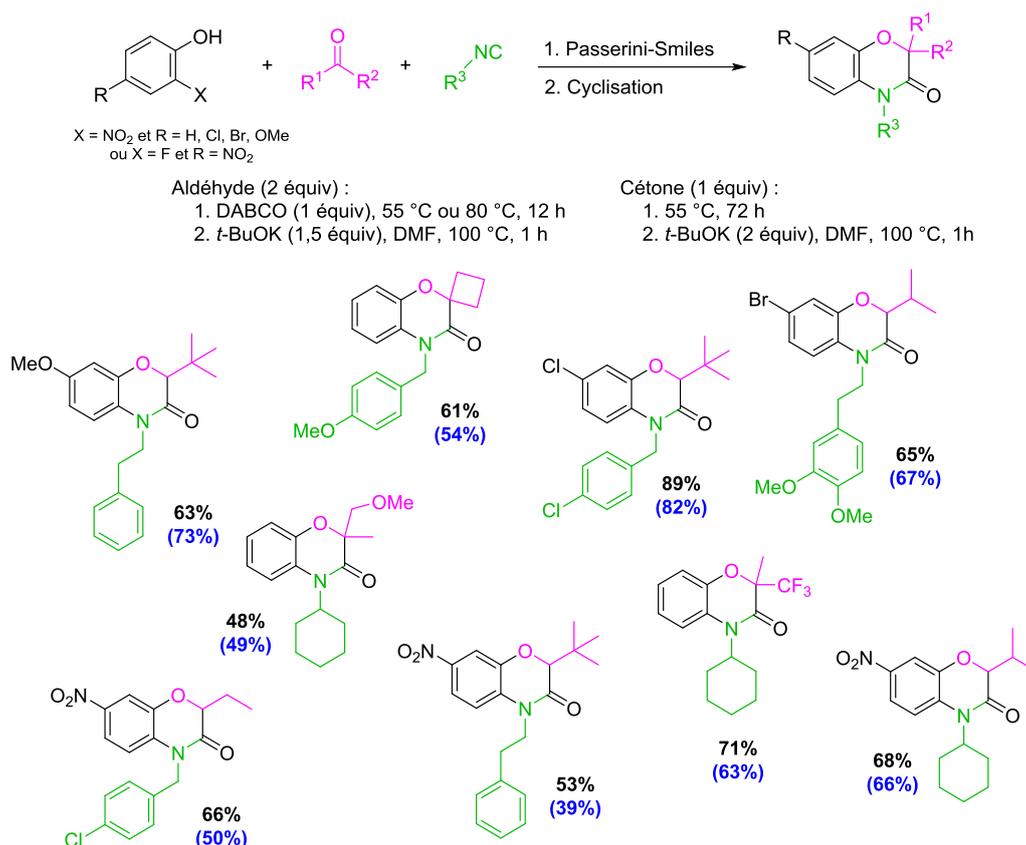


Figure 59 : Synthèse monotope de benzoxazinones

Le développement d'une version monotope de la cascade Passerini – Double Smiles – S_NAr rend cette stratégie encore plus intéressante. Elle permet d'évoluer vers une chimie verte et plus éco-responsable (moins de traitements et pas de purification intermédiaire). Nous pouvons également remarquer que quatre liaisons (1 C=O, 1 C-O, 1 C-N et 1 C-C) ont été formées lors de cette cascade; c'est une voie de synthèse très efficace.

IV. Conclusion

Les 1,4-benzoxazin-3-ones sont des composés d'intérêt tant dans le domaine de l'agrochimie que dans le secteur pharmaceutique. En effet, ces composés présentent de très nombreuses propriétés biologiques (herbicide, insecticide, antibactérien, antidépresseur, etc...). L'accès à ce type de motif hétérocyclique a suscité l'intérêt de nombreux chimistes de synthèse, cherchant toujours à mettre au point des synthèses plus rapides et efficaces.

Dans le cadre de ces travaux de thèse, nous avons développé deux nouvelles voies d'accès aux 1,4-benzoxazin-3-ones (**Schéma 161**). La première étape est commune à ces deux stratégies; il s'agit d'un couplage de Passerini-Smiles. En comparant ces deux approches, nous pouvons nous rendre compte de leur complémentarité. En effet, à partir d'un même dérivé de 2-nitrophénol substitué, ces séquences permettent d'accéder aux familles régioisomères de 1,4-benzoxazin-3-ones.

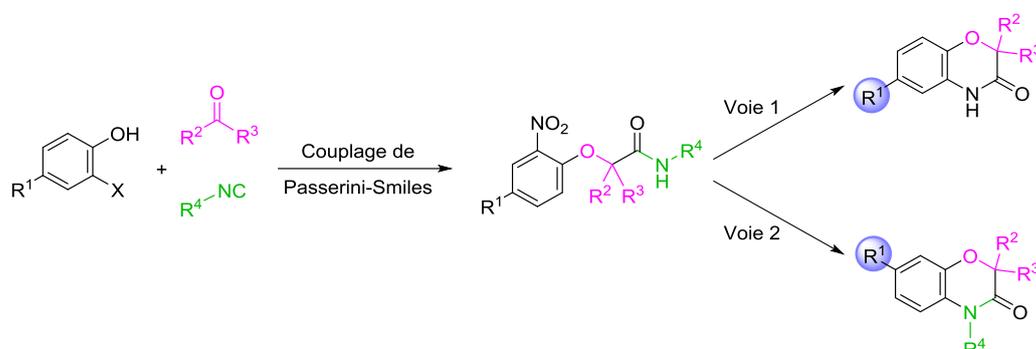


Schéma 161 : Nouvelles voies d'accès aux 1,4-benzoxazin-3-ones développées

La première séquence réactionnelle mise au point se termine par un enchaînement réduction – cyclisation (**Schéma 162**). L'étude de cette cascade s'est déroulée en deux temps : après avoir mis au point les conditions opératoires, nous avons exploré son champ d'application et cherché ses limites.

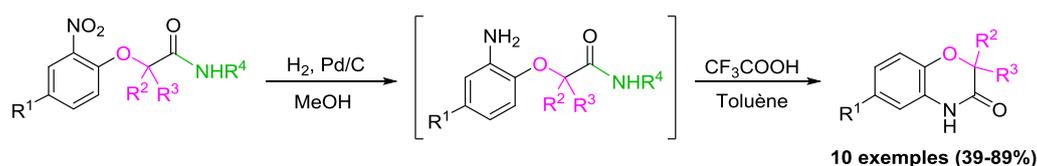
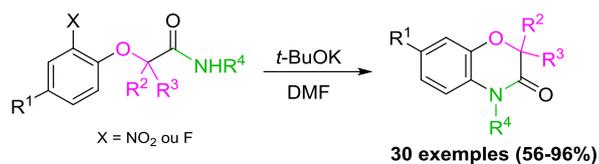


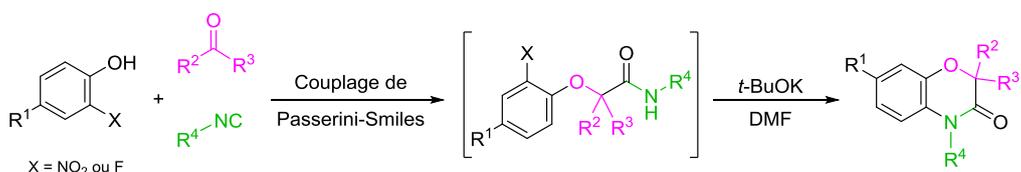
Schéma 162 : Première stratégie : réduction – cyclisation

Cette stratégie présente un atout majeur par rapport aux synthèses du même genre déjà décrites : elle met en jeu une réaction multicomposant. En effet, le couplage de Passerini-Smiles permet d'introduire une diversité moléculaire bien plus importante que la condensation d'un α -bromoester sur un *ortho*-aminophénol. Cependant, lors de l'étape de cyclisation, la partie *N*-substituée de l'amide provenant de l'isonitrile est éliminée. Malgré tout, cette stratégie rapide et efficace permet d'obtenir une bonne diversité au niveau de la partie aromatique et en α de l'amide.

La deuxième stratégie de synthèse, basée sur une cascade Smiles – S_NAr , a fait l'objet d'une étude approfondie (**Schéma 163**). En effet, après avoir mis au point les conditions opératoires et étudié le mécanisme, nous sommes intéressés à son champ d'application.


Schéma 163 : Deuxième stratégie : Smiles – $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$

Par ailleurs, nous avons rendu cette voie de synthèse encore plus efficace en développant une version monotope (**Schéma 164**). En terme de diversité moléculaire et d'économie d'atomes, cette voie de synthèse est très intéressante car la totalité des groupes introduits lors de la réaction de Passerini-Smiles est conservée, seul le groupe nitro (ou l'atome de fluor) est éliminé lors de la substitution nucléophile aromatique intramoléculaire. C'est une méthode de choix pour accéder à des 1,4-benzoxazin-3-ones diversement substituées.


Schéma 164 : Développement d'une version monotope de la stratégie Passerini – Double-Smiles – $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$

PARTIE III :
ÉTUDE MÉCANISTIQUE ET
DÉVELOPPEMENT MÉTHODOLOGIQUE
DE RÉACTIONS PALLADO-CATALYSÉES

CHAPITRE 5 :

Étude d'une réaction d'amidification
catalysée par du palladium

I. Contexte de l'étude

Les isonitriles sont des espèces chimiques très utilisées dans le domaine des réactions multicomposant; ils permettent notamment un accès rapide et efficace à des hétérocycliques variés. Tandis que de nombreux couplages pallado-catalysés carbonylants ont été mis au point durant le XX^{ème} siècle, il a fallu attendre le début du XXI^{ème} siècle pour que des couplages analogues faisant intervenir des isonitriles connaissent un véritable essor.¹⁷⁶ En effet, nous pouvons remarquer que depuis 2011, le nombre de publications concernant les réactions pallado-catalysées faisant intervenir une étape d'insertion d'isonitrile a fortement augmenté (**Figure 60**).

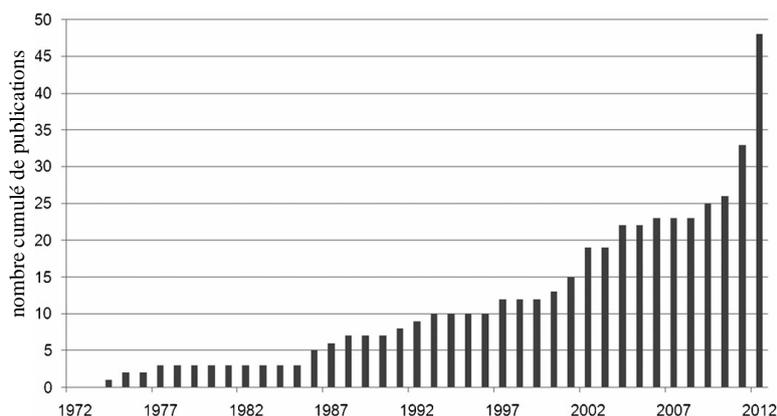


Figure 60 : Évolution observée pour les réactions pallado-catalysées avec insertion d'isonitrile

La publication si tardive de ce type de couplage est assez surprenante compte tenu des avantages des isonitriles. En effet, tandis que les réactions pallado-catalysées avec insertion de monoxyde de carbone mettent en jeu une catalyse hétérogène, les réactions analogues faisant intervenir des isonitriles se déroulent en milieu homogène. De plus, étant présents à l'état solide ou liquide, les isonitriles ne nécessitent pas d'être utilisés en large excès contrairement au cas du monoxyde de carbone (gazeux). Enfin, l'utilisation d'isonitriles (possédant un substituant sur l'atome d'azote) permet d'accéder à des produits plus diversifiés.

Cependant, les isonitriles présentent un inconvénient majeur : ils ont tendance à réaliser des insertions consécutives multiples. En effet, l'insertion de deux ou trois molécules d'isonitrile est couramment décrite et dépend de plusieurs facteurs incluant la nature du ligand, le solvant et le type d'isonitrile employé.¹⁷⁷ De plus, il est également connu qu'en présence de catalyseurs à base de palladium, les isonitriles ont tendance à polymériser. Cela a probablement contribué au développement tardif des couplages pallado-catalysés avec insertion d'isonitriles.

Les travaux pionniers dans ce domaine ont été réalisés par Kosugi, Ito, et Suzuki à la fin des années 90 (**Schéma 165**).^{178,179,180} Ces premiers couplages impliquaient l'utilisation de sels de palladium.

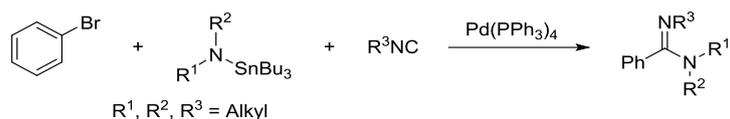
¹⁷⁶ Brennfürer, A.; Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4114-4133; Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176-4211.

¹⁷⁷ Yamamoto, Y.; Yamazaki, H. *Inorg. Chem.* **1974**, *13*, 438-443; Owen, G. R.; Vilar, R.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Organometallics* **2002**, *21*, 4799-4807.

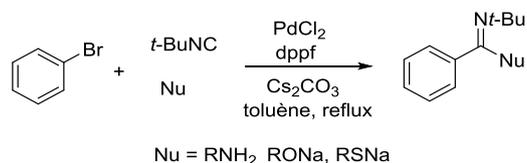
¹⁷⁸ Kosugi, M.; Ogata, T.; Tamura, H.; Sano, H.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1986**, *15*, 1197-1200.

¹⁷⁹ Ito, Y.; Bando, T.; Matsuura, T.; Ishikawa, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 980.

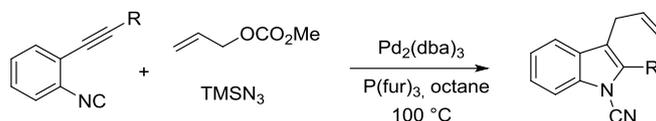
¹⁸⁰ Ishiyama, T.; Oh-e, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4465-4468.


Schéma 165 : Premier exemple de réaction pallado-catalysée avec insertion d'isonitrile rapporté par Kosugi

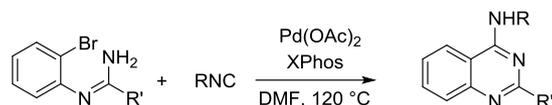
Ces travaux sont restés peu exploités jusqu'au début des années 2000 avec la publication du couplage entre un halogénure d'aryle, un isonitrile et un nucléophile de type alcoolate, thiolate ou amine rapportée par Whitby (**Schéma 166**).¹⁸¹


Schéma 166 : Couplage mis au point par l'équipe de Whitby

De même Yamamoto a décrit le couplage à trois composants entre un acétate allylique, un isonitrile et un azoture (**Schéma 167**).¹⁸²


Schéma 167 : Couplage à trois composants décrit par l'équipe de Yamamoto

Depuis 2011, de nombreux couplages pallado-catalysés avec insertion d'un isonitrile ont été publiés.¹⁸³ La plupart de ces réactions font intervenir des halogénures bifonctionnels possédant un site nucléophile. Par exemple, l'équipe d'Orru et Maes a développé un couplage croisé avec insertion intramoléculaire d'isonitrile à partir de *N*-(2-bromoaryl)amidines permettant d'accéder efficacement aux 4-aminoquinazolines correspondantes (**Schéma 168**).¹⁸⁴


Schéma 168 : Système catalytique développé par l'équipe d'Orru

Parmi les couplages décrits, de nombreux exemples impliquent le couplage de deux composants entre un nucléophile bifonctionnel de type diamines, aminoalcools et un isonitrile comme cela est rapporté par le groupe de Lang pour former des aminobenzoxazoles (**Schéma 169**).¹⁸⁵

¹⁸¹ Saluste, C. G.; Whitby, R. J.; Furber, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4156-4158.

¹⁸² Kamijo, S.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11940-11945.

¹⁸³ Chakrabarty, S.; Choudhary, S.; Doshi, A.; Liu, F.-Q.; Mohan, R.; Ravindra, M. P.; Shah, D.; Yang, X.; Fleming, F. F. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2135-2196; Vlaar, T.; Orru, R. V. A.; Maes, B. U. W.; Ruijter, E. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10469-10475; Lang, S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4867-4880; Qiu, G.; Ding, Q.; Wu, J. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5257-5269.

¹⁸⁴ Van Baelen, G.; Kuijter, S.; Rýček, L.; Sergeev, S.; Janssen, E.; de Kanter, F. J. J.; Maes, B. U. W.; Ruijter, E.; Orru, R. V. *A. Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 15039-15044.

¹⁸⁵ Bochatay, V. N.; Boissarie, P. J.; Murphy, J. A.; Suckling, C. J.; Lang, S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1471-1477.

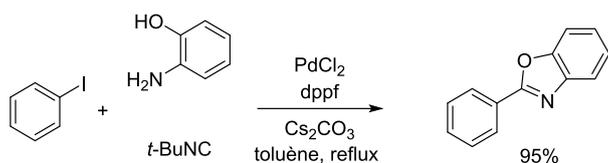


Schéma 169 : Synthèse d'aminobenzoxazole développée par le groupe de Lang

Initialement, les premières réactions de ce type mettaient en jeu uniquement des isonitriles fortement encombrés (*tert*-butyl, *tert*-octyl, adamantyl). Ce n'est que très récemment que ce type de couplage a été décrit avec d'autres isonitriles.

De manière surprenante, de très rares exemples mettent en jeu un couplage à trois composants impliquant des nucléophiles monofonctionnels tel que Ito, Suzuki ou Whitby les ont décrits. Ainsi, Jiang *et al.* ont rapporté le couplage entre un aryle bromé, un isonitrile et une molécule d'eau pour former les amides correspondants en présence d'une source de palladium (0) (Schéma 170).¹⁸⁶

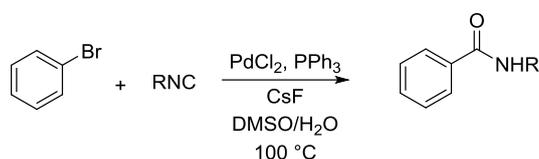


Schéma 170 : Couplage pallado-catalysé avec insertion d'isonitrile décrit par le groupe de Jiang

En 2013, un couplage trois composants entre un aryl diazonium, un carboxylate et un isonitrile a été mis au point au laboratoire (Schéma 171).¹⁸⁷

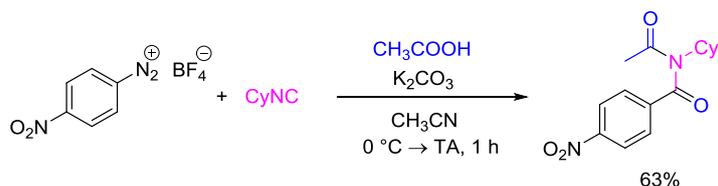


Schéma 171 : Couplage trois composants mis au point au laboratoire

Cette réaction ne nécessite aucune catalyse et implique probablement des transferts monoélectroniques entre le carboxylate et l'aryl diazonium générant un radical aryle qui réagit ensuite avec l'isonitrile (Schéma 172).

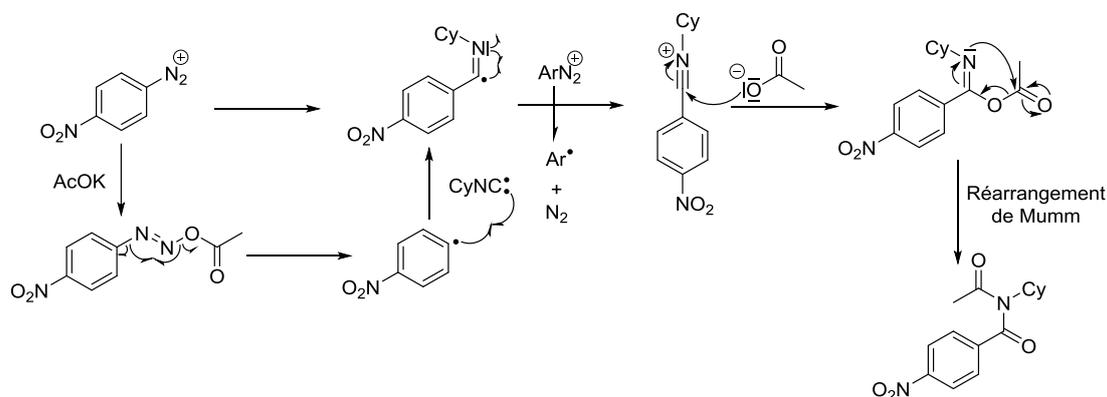


Schéma 172 : Mécanisme proposé pour le couplage trois composants à partir d'aryl diazonium

¹⁸⁶ Jiang, H.; Liu, B.; Li, Y.; Wang, A.; Huang, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1028-1031.

¹⁸⁷ Basavanag, U. M. V.; Dos Santos, A.; El Kaim, L.; Gámez-Montaño, R.; Grimaud, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7194-7197.

L'imidoyl radical ainsi formé transfère probablement un électron à une autre molécule d'aryl diazonium (générant ainsi une chaîne) et le nitrilium résultant est enfin piégé par le carboxylate. L'acylimidoyle obtenu subit ensuite un réarrangement de Mumm pour former l'aryl diimide avec des rendements allant de 31 à 76%.

Compte tenu de ces résultats, nous avons souhaité étendre cette réaction aux aryles iodés en utilisant une catalyse au palladium. En effet, Curran a lui-même transposé la synthèse de la Camptothécine obtenue par addition radicalaire d'un dérivé halogéné sur un isonitrile à une synthèse analogue impliquant une séquence addition-cyclisation pallado-catalysée (**Schéma 173**).^{188,189}

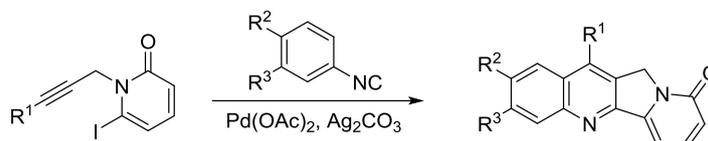


Schéma 173 : Séquence addition-cyclisation pallado-catalysée développée par Curran *et al.*

Malgré la similitude de la réaction à trois composants que nous souhaitions développer avec celle décrite par le groupe de Jiang, nous n'avons jamais réussi à isoler l'aryl diimide attendu et ce, quelles que soient les conditions réactionnelles testées (**Schéma 174**).

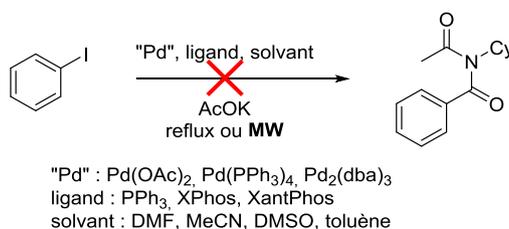


Schéma 174 : Tentative de transposition à une réaction pallado-catalysée

Nous nous sommes donc intéressés au mécanisme de la réaction développée par le groupe de Jiang afin d'essayer de comprendre le mécanisme mis en jeu ainsi que les étapes potentiellement limitantes empêchant la formation du produit en présence d'acétate. Pour cela, nous avons réalisé une étude électrochimique combinant à la fois voltamétrie cyclique et chronoampérométrie afin de caractériser différentes espèces du cycle catalytique. Cette étude a été complétée par des analyses RMN de différents noyaux (¹H, ¹³C, ³¹P). Parallèlement, des études de modélisation par calculs DFT ont été réalisées par Raymond Grüber sous la direction de Paul Fleurat-Lessard à l'ENS de Lyon.

II. Étude expérimentale du mécanisme de la réaction

Comme nous l'avons vu précédemment, la réaction développée par le groupe de Jiang est un couplage à trois composants entre un aryle bromé, un isonitrile, et une molécule d'eau pour former un aryl amide en présence de chlorure de palladium, de triphénylphosphine et de fluorure de césium dans un mélange DMSO/H₂O. Le mécanisme proposé par les auteurs fait intervenir l'addition oxydante d'une espèce de palladium (0) non définie sur l'aryle bromé pour former le complexe de palladium (II) **419**. Il s'ensuit une étape d'insertion de l'isonitrile pour former le complexe **420**. L'échange halogène-hydroxyde permet de former le complexe **421** qui subit enfin

¹⁸⁸ Josien, H.; Ko, S.-B.; Bom, D.; Curran, D. P. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 67-83.

¹⁸⁹ Curran, D. P.; Du, W. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3215-3218.

une élimination réductrice, libérant ainsi l'amide **422** sous sa forme tautomère et régénérant une espèce de palladium (0) (**Figure 61**).

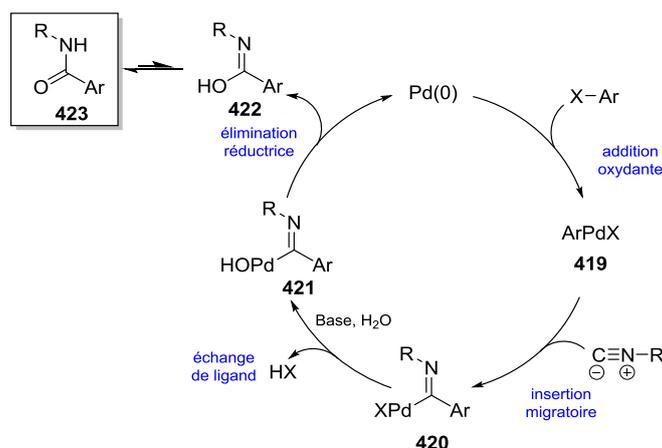


Figure 61 : Cycle catalytique proposé Jiang *et al.*

Comme attendu, les rendements obtenus avec les dérivés chlorés sont bien inférieurs à ceux observés avec les dérivés bromés et iodés. De plus, les exemples font intervenir principalement des isonitriles encombrés (*tert*-butyl, 2,6-diméthylaryl et *tert*-octyl isonitriles); seuls trois exemples ont été rapportés avec des alkyl isonitriles non encombrés (cyclohexyl, cyclopentyl et isopropyl isonitriles).

1. Étude de l'étape d'insertion de l'isonitrile

Compte tenu du mécanisme proposé par l'équipe de Jiang, nous nous sommes tout d'abord concentrés sur l'insertion de l'isonitrile dans un complexe arylpalladium (II) pré-formé.

Nous avons choisi de réaliser l'étude sur un complexe modèle substitué en position *para* par un groupe cyano afin de simplifier l'étude RMN ^1H . De plus, nous nous sommes orientés vers les complexes de palladium (II) portant deux ligands triphénylphosphine dont la synthèse est bien maîtrisée au laboratoire. Ainsi, nous avons réalisé la synthèse du complexe *trans*-(*p*-CN-C₆H₄)PdBr(PPh₃)₂ **424** selon la méthode décrite par Fitton (**Schéma 175**).¹⁹⁰

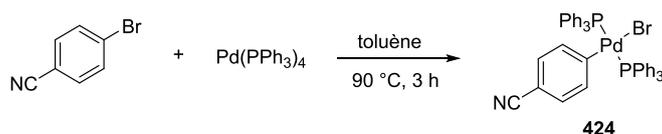


Schéma 175 : Synthèse du complexe *trans*-(*p*-CN-C₆H₄)PdBr(PPh₃)₂

Après l'avoir caractérisé par voltamétrie cyclique et par RMN (^1H , ^{31}P), nous avons ajouté un excès de *tert*-butyl isonitrile (cinq équivalents). En voltamétrie cyclique, nous remarquons que le potentiel de pic de réduction du palladium (II) initialement située à -1,73 V est décalé à -1,48 V (**Figure 62**).

¹⁹⁰ Fitton, P.; Rick, E. A. *J. Organomet. Chem.* **1971**, 28, 287-291.

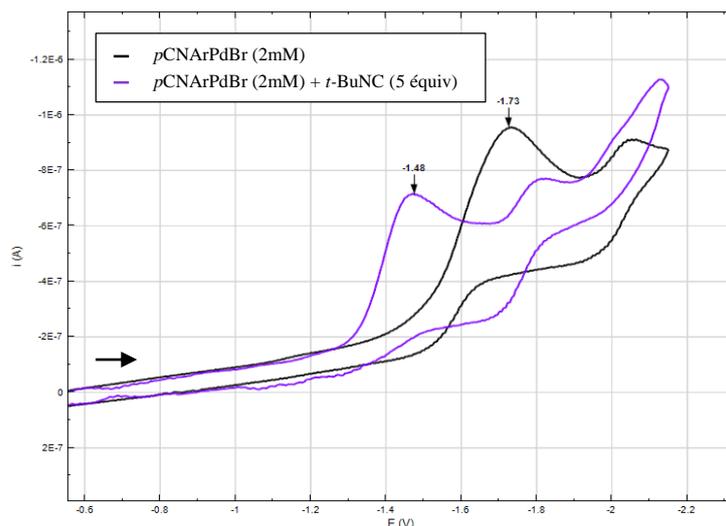


Figure 62 : Voltamétrie cyclique à une électrode d'or fixe ($d = 0,5$ mm) dans le DMF à 25 °C, contenant $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ (0,3-M), avec une vitesse de balayage de $0,1$ V. s^{-1} . Réduction du complexe *trans*-(*p*-CN- C_6H_4)PdBr(PPh_3) $_2$ en présence de *t*-BuNC

En suivant par RMN ^1H ($\text{DMSO}-d^6$) l'étape d'insertion du *tert*-butyl isonitrile on a remarqué un déblindage des protons du noyau aromatique (**Figure 63**). Initialement, les protons en *ortho* du palladium étaient situés à 6,85 ppm. Après insertion de l'isonitrile, ils se retrouvent à 7,95 ppm. Il en est de même pour les protons en *mé*ta : ils passent de 6,45 ppm à 7,75 ppm. De plus, dans la zone des protons aliphatiques, nous observons la présence de nombreux signaux. En effet, le nouveau complexe inséré porte plusieurs molécules de *tert*-butyl isonitrile non équivalentes.

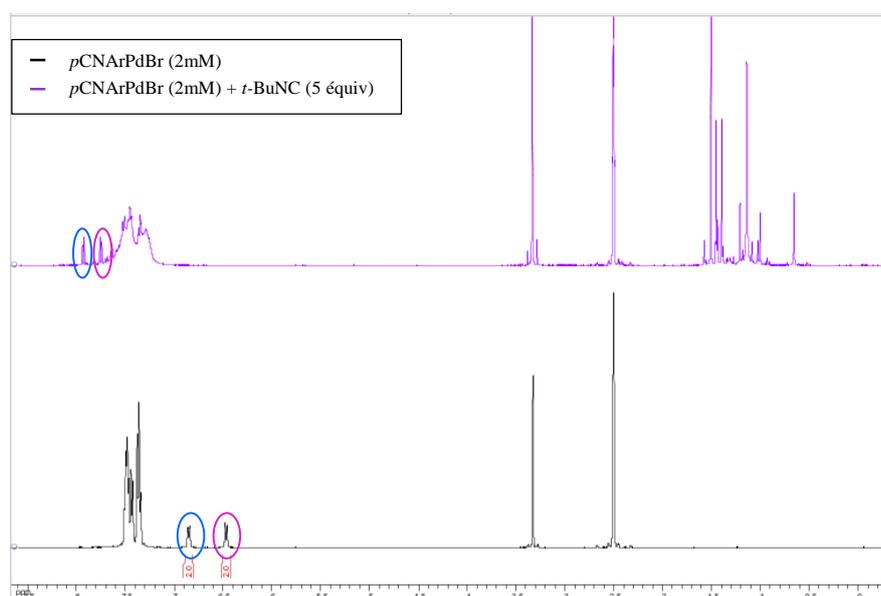


Figure 63 : Évolution du spectre RMN ^1H lors de l'ajout de *tert*-butyl isonitrile

Le suivi RMN ^1H de l'insertion de l'isonitrile dans la liaison aryl-palladium a permis de mettre en évidence la rapidité avec laquelle s'effectue cette étape. En effet, que ce soit dans du DMF- d^7 ou du DMSO- d^6 en présence d'un seul équivalent d'isonitrile, l'insertion se fait quasiment instantanément à température ambiante (**Figure 64**).

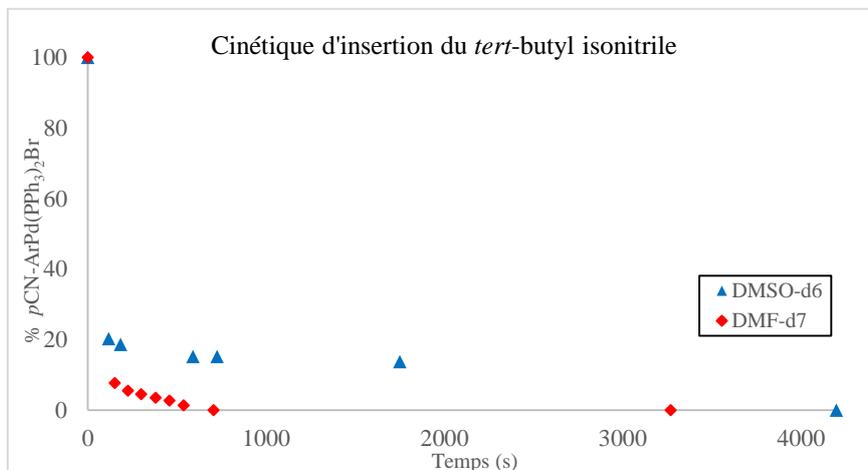
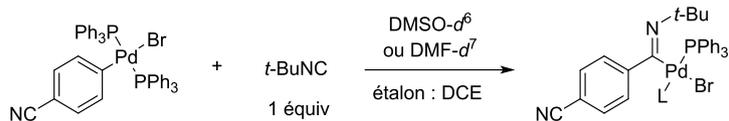


Figure 64 : Cinétique d'insertion du *tert*-butyl isonitrile dans la liaison aryl-palladium

Par ailleurs, cette étape d'insertion a également été suivie par RMN ³¹P (Figure 65) : nous avons remarqué qu'en présence de cinq équivalents d'isonitrile, de la phosphine libre est relarguée dans le milieu (-6,4 ppm), ce qui laisse à penser qu'au moins une phosphine est remplacée par une molécule d'isonitrile dans le complexe inséré. De plus, la présence de deux signaux à 21,5 et 21,1 ppm semble indiquer l'existence de deux isomères.

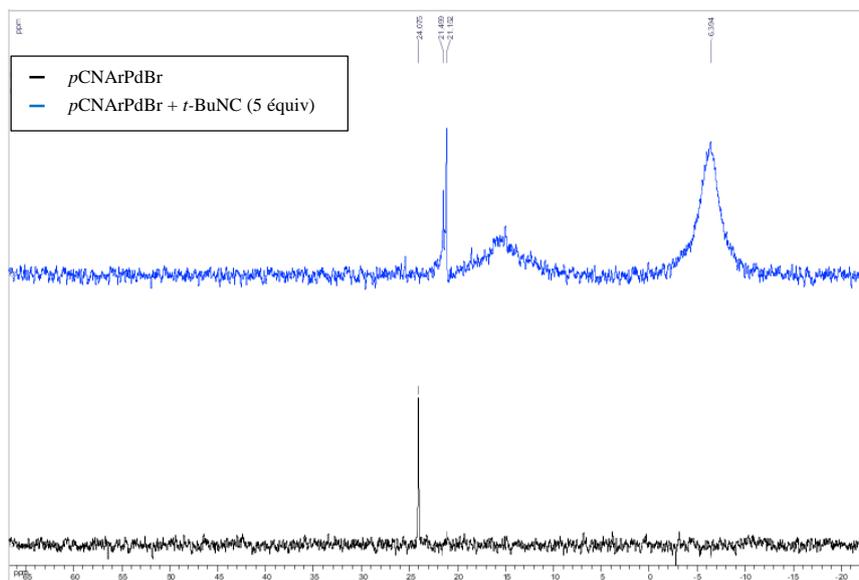


Figure 65 : Évolution du spectre RMN ³¹P lors de l'ajout de *tert*-butyl isonitrile

Après avoir vérifié que l'insertion de l'isonitrile dans la liaison aryl-palladium était très rapide, nous avons pu mettre en évidence par RMN ¹H et ³¹P que le complexe évoluait vers un mélange de deux isomères, ne portant alors plus qu'une seule phosphine. Nous pensons que ce nouveau complexe présente la structure suivante :

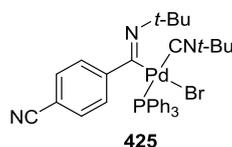


Figure 66 : Structure proposée pour le complexe inséré

L'agencement relatif des ligands autour du palladium serait à l'origine de la présence des deux isomères observés en RMN.

2. Étape d'échange halogène-hydroxyde

Étant donné les conditions opératoires de la réaction, nous nous sommes intéressés à l'échange de ligands halogène. En effet, la présence d'ions fluorures peut permettre d'imaginer un échange bromure-fluorure qui conduirait à la formation du complexe **426** (Schéma 176).

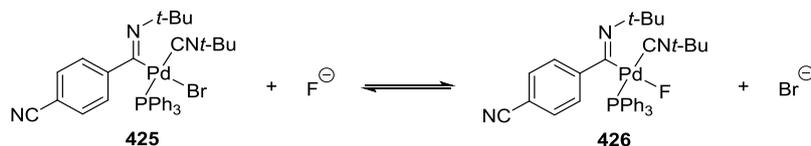


Schéma 176 : Formation du complexe 426 par échange bromure-fluorure

L'échange de ces deux ligands a été décrite par Grushin (Schéma 177); la constante de l'équilibre d'échange à partir du *trans*-(*p*-CN-C₆H₄)PdBr(PPh₃)₂ a été déterminée par le groupe d'Anny Jutand.¹⁹¹ Cette constante vaut cinq dans le DMF à 27 °C; elle a été déterminée par l'ajout successif de quantités connues de *n*Bu₄NOH.

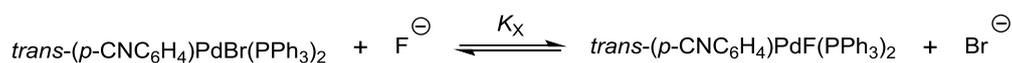


Schéma 177 : Équilibre d'échange à partir du *trans*-(*p*-CN-C₆H₄)PdBr(PPh₃)₂

L'ajout d'ions fluorures n'a pas modifié l'allure du voltamogramme ni même celle du spectre RMN ³¹P, ce qui laisse à penser que l'équilibre d'échange est déplacé dans le sens du complexe bromé dans ce cas.

Toutefois, le complexe *trans*-(*p*-CN-C₆H₄)PdF(PPh₃)₂ a été synthétisé en parallèle et caractérisé par RMN ³¹P dans le DMSO-*d*⁶ (singulet large à 19,2 ppm). Après ajout de cinq équivalents de *tert*-butyl isonitrile, ce signal disparaît et deux nouveaux signaux situés respectivement à 21,1 et 15,0 ppm apparaissent en plus du pic d'oxyde de triphénylphosphine situé à 25,8 ppm (Figure 67). L'isonitrile déplace probablement un ligand phosphine et la phosphine libre ainsi générée est rapidement oxydée dans le DMSO non dégazé. Le pic situé à 21,1 ppm correspond très probablement au complexe inséré fluoré. La faible différence de déplacement chimique entre les complexes insérés fluoré et bromé nous a probablement amené à conclure à tort que l'échange ne s'était pas fait.

¹⁹¹ Pilon, M. C.; Grushin, V. V. *Organometallics* **1998**, *17*, 1774-1781.

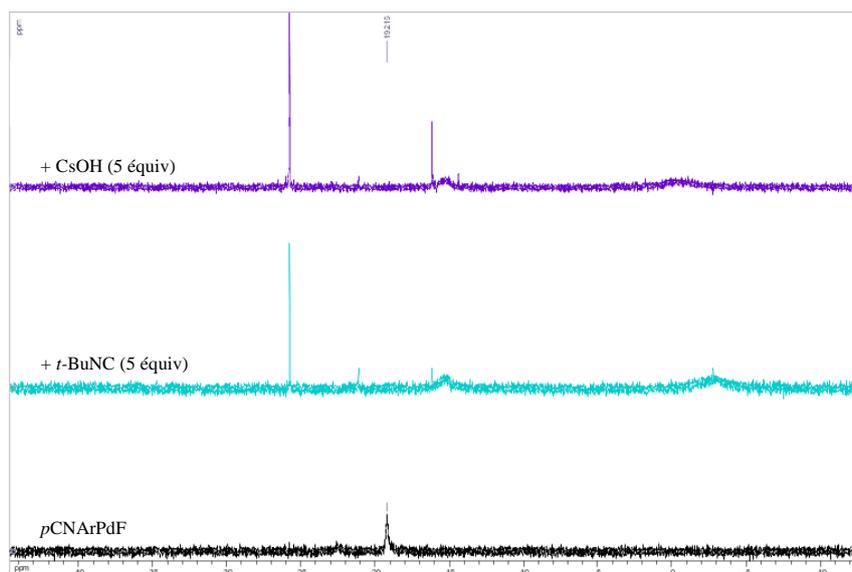


Figure 67 : Évolution du spectre RMN ^{31}P après ajout de l'isonitrile et des ions hydroxydes

Il semblerait que le pic à 15,0 ppm provienne de la présence de traces d'eau dans le DMSO- d^6 permettant de former le complexe hydroxyiminopalladium **427** (Figure 68).

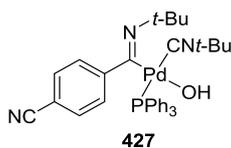


Figure 68 : Structure du complexe hydroxyiminopalladium **427**

Ceci a pu être confirmé en ajoutant au précédent mélange un excès d'hydroxyde de césium : le pic à 21,1 ppm disparaît alors complètement et seul le pic à 15,0 ppm est encore présent (Figure 67).

En présence d'eau les ions fluorures sont susceptibles de générer des ions hydroxydes. Aussi, nous pensons que les ions fluorures introduits dans le milieu réactionnel pour réaliser le couplage permettent simplement de former *in situ* des ions HO^- capables de faire l'échange avec les bromures pour former l'hydroxyiminopalladium **427** correspondant.

3. Étape d'élimination réductrice

Comme nous pouvions nous y attendre, le chauffage prolongé des complexes iminopalladium bromé **425** ou fluoré **426** ne conduit pas à la formation de palladium (0), excluant ainsi la possibilité d'un passage par un imidoyle fluoré ou bromé qui serait par la suite hydrolysé pour former l'amide. (Figure 69).

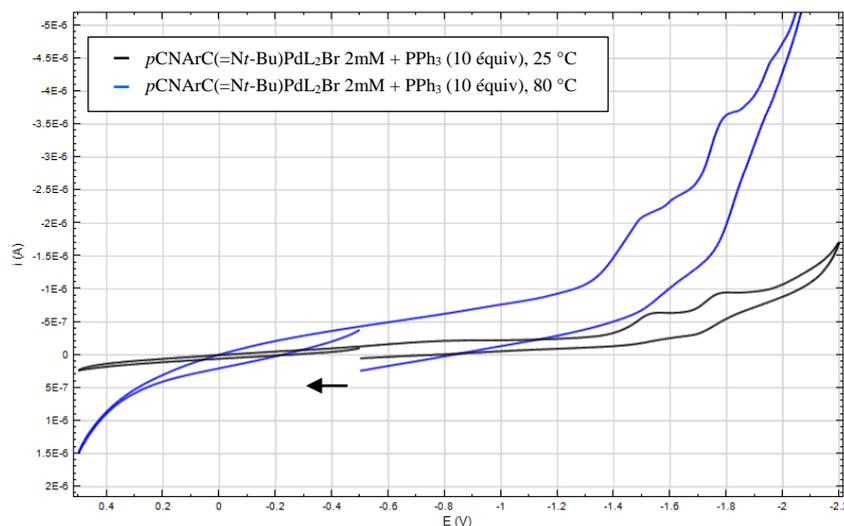


Figure 69 : Voltamétrie cyclique à une électrode d'or fixe ($d = 0,5$ mm) dans le DMF, contenant $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ (0,3 M), avec une vitesse de balayage de $0,1 \text{ V}\cdot\text{s}^{-1}$. Élimination réductrice sans eau en présence de 10 équivalents de PPh_3 à 80 °C.

En revanche, le complexe hydroxyiminopalladium **427** chauffé à 80 °C pendant 15 min en présence de triphénylphosphine (4 équiv) a permis d'observer la libération progressive d'un complexe de palladium (0) mis en évidence par son pic d'oxydation à $-0,12$ V (**Figure 70**).¹⁹²

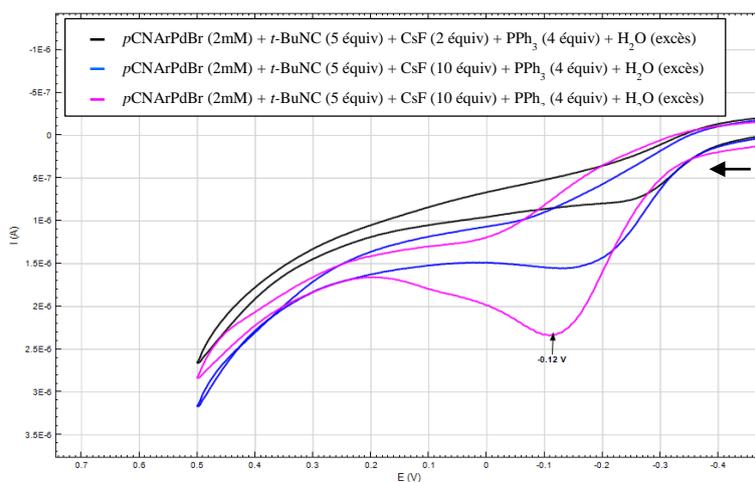


Figure 70 : Voltamétrie cyclique à une électrode d'or fixe ($d = 0,5$ mm) dans le DMF à 80 °C, contenant $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ (0,3 M), avec une vitesse de balayage de $0,1 \text{ V}\cdot\text{s}^{-1}$. Élimination réductrice en présence de PPh_3 (4 équiv) à 80 °C.

La quantité de palladium (0) libérée lors de l'étape d'élimination réductrice a pu être quantifiée lors de l'ajout d'une quantité connue de palladium (0) sous forme de palladium *tétrakis*(triphénylphosphine) : en oxydation on observe une augmentation du courant d'oxydation. Ce dernier étant proportionnel à la concentration en palladium (0), nous avons ainsi pu évaluer le rendement de cette étape à 88% (**Figure 71**).

¹⁹² La triphénylphosphine est utilisée en excès pour mettre en évidence la formation de palladium (0) mais elle ne réduit pas le complexe de palladium (II) en palladium (0) car même un temps assez long, sans chauffage aucune trace de palladium (0) n'a été observée.

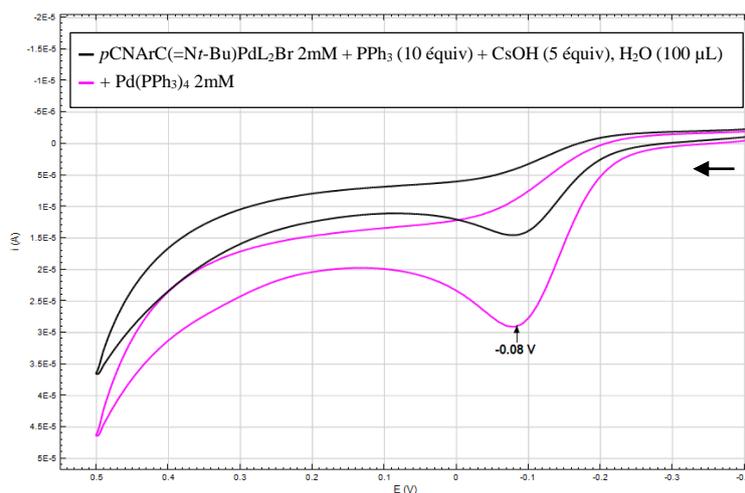


Figure 71 : Évaluation par voltamétrie cyclique de la quantité de Pd(0) libérée

Par ailleurs, l'amide **428** a été synthétisé selon le mode opératoire rapporté par le groupe de Jiang avec un rendement de 27%. Il est à noter que quel que soit l'aryl bromé et l'isonitrile utilisé nous n'avons pas réussi à reproduire les résultats publiés par ce groupe. En effet, malgré les différentes tentatives effectuées (catalyseur de Pd, solvant, ajout de l'isonitrile...), nos rendements n'ont jamais dépassé les 30% de produit isolé.

L'amide **428** a été étudié en voltamétrie cyclique : en solution dans le DMF, il présente un pic de réduction à -1,87 V (Figure 72). Malgré la mise en évidence de la formation de palladium (0) en présence d'un excès de triphénylphosphine, nous n'avons jamais réussi à l'observer en réduction. Ceci peut probablement s'expliquer par l'avancement du mur de réduction en présence d'eau à 80 °C.

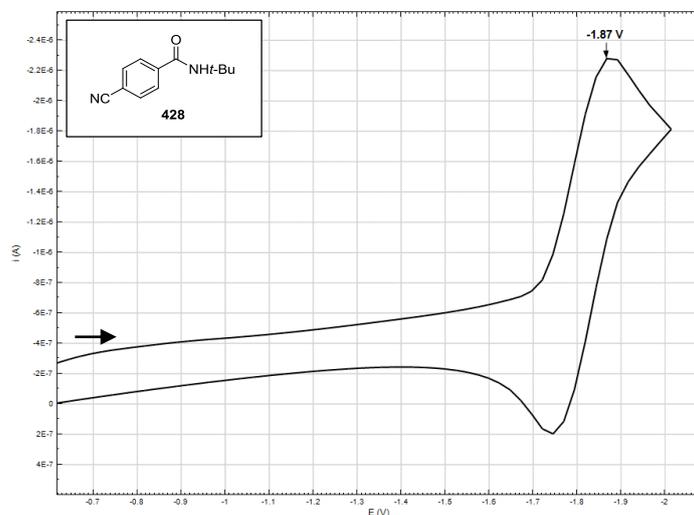


Figure 72 : Voltamétrie cyclique à une électrode d'or fixe ($d = 0,5$ mm) dans le DMF à 25 °C, contenant $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ (0,3 M), avec une vitesse de balayage de $0,5$ V.s⁻¹. Réduction de l'amide $p\text{-CN-C}_6\text{H}_4\text{C(=O)NH}_2$

4. Nature du palladium (0)

Cette étude fait clairement apparaître que l'oxydation du palladium (0) se fait à un potentiel différent de celui du palladium tétrakis(triphénylphosphine) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ qui est de 0 V dans le DMF. En effet, au cours de l'élimination réductrice le potentiel d'oxydation du palladium (0) formé est de -0,12V dans le DMF. Afin de comprendre la nature du palladium (0) présent dans le milieu, nous avons traité le palladium tétrakis(triphénylphosphine) par une quantité croissante d'isonitrile. Lors de l'ajout du *tert*-butyl isonitrile, nous avons observé un changement de

couleur instantané : initialement jaune vif (caractéristique du $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), le milieu réactionnel prend rapidement une teinte orange, qui fonce avec la quantité d'isonitrile ajoutée. Au niveau des voltamogrammes, le potentiel d'oxydation du palladium tétrakis(triphénylphosphine) évolue pour donner deux vagues d'oxydation probablement liées à la présence d'au moins deux complexes en équilibre : l'un ayant un potentiel légèrement plus négatif (-0,18V) et le second présentant un potentiel beaucoup plus élevé (+0,84V), **Figure 73**.

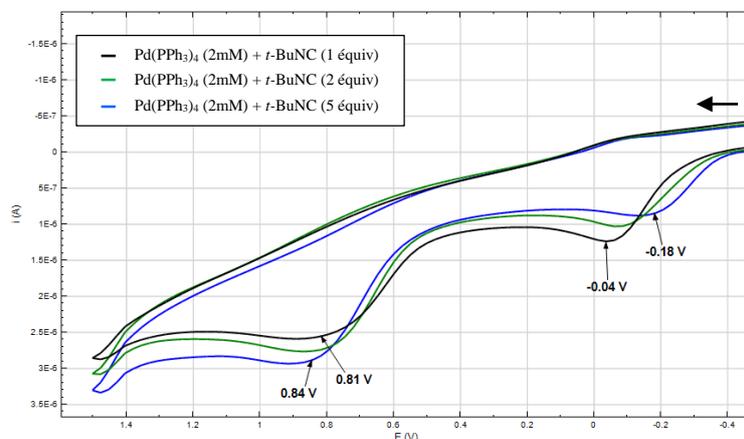


Figure 73 : Voltamétrie cyclique à une électrode d'or fixe ($d = 0,5 \text{ mm}$) dans le DMF à $25 \text{ }^\circ\text{C}$, contenant $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ ($0,3 \text{ M}$), avec une vitesse de balayage de $0,5 \text{ V}\cdot\text{s}^{-1}$. Évolution des potentiels de pic d'oxydation avec la quantité de *tert*-butyl isonitrile ajoutée

La très grande affinité des sels de palladium avec les isonitriles a fait l'objet de nombreuses publications en chimie inorganique.¹⁹³ Ils sont couramment décrits sous la forme monomère $\text{Pd}(\text{RNC})_2$. Nous avons donc synthétisé le palladium $\text{Pd}(t\text{-BuNC})_2$ selon le mode opératoire publié par Fischer et Werner.¹⁹⁴ L'étude par voltamétrie cyclique de ce complexe montre l'existence de deux vagues d'oxydation mal définies situées respectivement à $+0,5\text{V}$ et $+1,1 \text{ V}$ (**Figure 74**, à gauche).

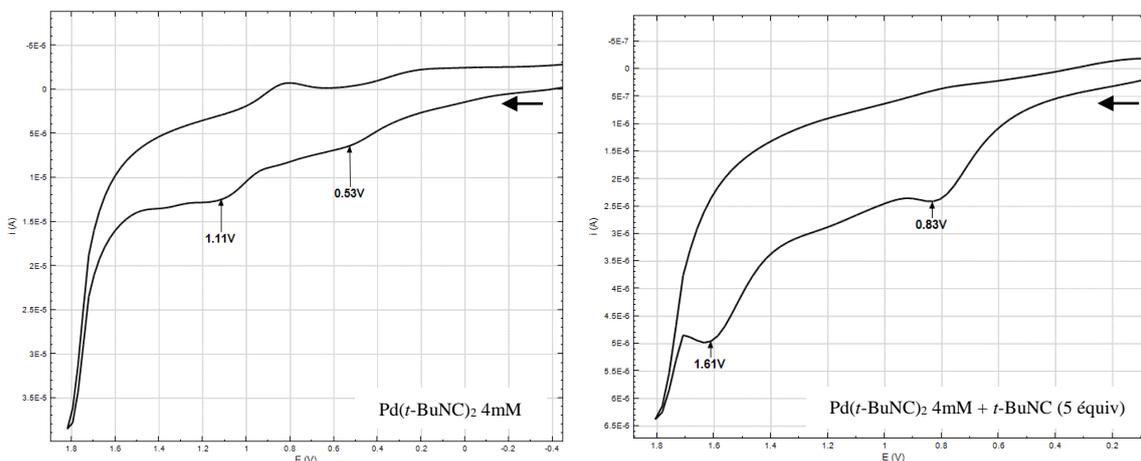


Figure 74 : Voltamétries cycliques à une électrode d'or fixe ($d = 0,5 \text{ mm}$) dans le DMF à $25 \text{ }^\circ\text{C}$, contenant $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ ($0,3 \text{ M}$), avec une vitesse de balayage de $0,1 \text{ V}\cdot\text{s}^{-1}$ ($\text{Pd}(t\text{-BuNC})_2$ à gauche) et $0,5 \text{ V}\cdot\text{s}^{-1}$ ($\text{Pd}(t\text{-BuNC})_2 + t\text{-BuNC}$ à droite). Influence de l'ajout d'isonitrile sur le pic d'oxydation du $\text{Pd}(t\text{-BuNC})_2$

¹⁹³ zMichelin, R. A.; Facchin, G.; Uguagliati, P. *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 961-969; Bertani, R.; Mozzon, M.; Michelin, R. A. *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 2809-2815; Kinzhalov, M. A.; Luzyanin, K. V.; Boyarskiy, V. P.; Haukka, M.; Kukushkin, V. Y. *Russ. Chem. Bull.* **2013**, *62*, 758-766; Kritchenkov, A. S.; Luzyanin, K. V.; Bokach, N. A.; Kuznetsov, M. L.; Gurzhiy, V. V.; Kukushkin, V. Y. *Organometallics* **2013**, *32*, 1979-1987.

¹⁹⁴ Fischer, E. O.; Werner, H. *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 703-708.

Les valeurs de ces potentiels d'oxydation sont en accord avec celles déterminées à partir du complexe électrogénéré par réduction à partir de $\text{PdCl}_2(t\text{-BuNC})_2$ (**Figure 75**).

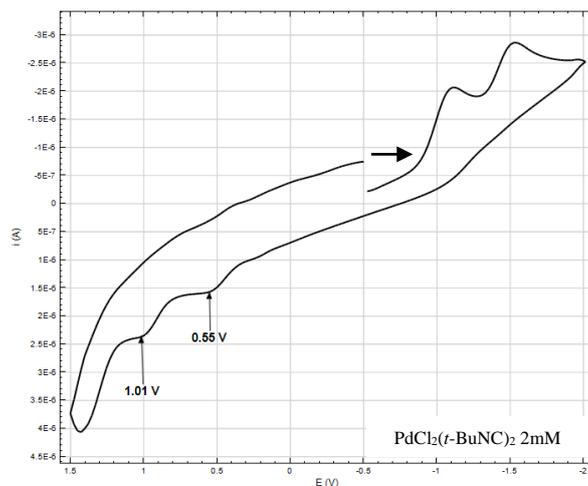


Figure 75 : Voltamétrie cyclique à une électrode d'or fixe ($d = 0,5 \text{ mm}$) dans le DMF à 25 °C , contenant $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ ($0,3 \text{ M}$), avec une vitesse de balayage de $0,5 \text{ V}\cdot\text{s}^{-1}$. Potentiels de pic d'oxydation déterminés à partir de $\text{Pd}(t\text{-BuNC})_2$ électrogénéré

L'ajout de cinq équivalents de *tert*-butyl isonitrile sur ce complexe de $\text{Pd}(t\text{-BuNC})_2$ permet de mettre en évidence deux pics d'oxydation beaucoup plus marqués (**Figure 74**, à droite).

L'ensemble de ces résultats montre clairement que la structure du palladium (0) en présence d'isonitrile en solution dans le DMF n'est pas univoque. Ceci est à rapprocher des résultats décrits par différents groupes concernant l'existence d'équilibres avec des structures polymériques de $\text{Pd}(\text{RNC})_2$.¹⁹⁵ La faible intensité des pics d'oxydation est probablement liée à ces équilibres.

Étant donné la différence de potentiels d'oxydation entre $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ et $\text{Pd}(t\text{-BuNC})_2$ ou ¹⁸⁹, nous pouvons raisonnablement penser que le pic d'oxydation situé à $-0,1 \text{ V}$ est lié à la présence d'un complexe mixte $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_x(t\text{-BuNC})_y$.

5. Étape d'addition oxydante

Même si la structure du complexe de palladium (0) mis en jeu dans cette réaction n'a pas pu être exactement définie, nous avons étudié l'influence de la présence d'isonitrile sur l'étape d'addition oxydante. En effet, dans les conditions opératoires décrites par le groupe de Jiang, le palladium (0) est en présence d'un très large excès d'isonitrile (50 équivalents), il est donc important de déterminer l'influence d'un tel ligand sur la première étape. Pour cela, nous avons étudié par voltamétrie cyclique le comportement du potentiel d'oxydation du complexe $\{\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4 + t\text{-BuNC} (x \text{ équiv})\}$ en présence d'iodobenzène en fonction du temps. Nous avons observé la disparition du potentiel d'oxydation du palladium (0) au profit de l'apparition d'un courant de réduction lié à la présence d'un complexe de palladium (II).

L'évolution de la concentration en palladium (0) dans le milieu peut être étudiée en fonction du temps grâce à une technique de chronoampérométrie réalisée sur électrode tournante en se plaçant à un potentiel situé au-delà du

¹⁹⁵ Labios, L. A.; Millard, M. D.; Rheingold, A. L.; Figueroa, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11318-11319; Francis, C. G.; Khan, S. I.; Morton, P. R. *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 3680-3681.

potentiel de pic d'oxydation. En polarisant l'électrode à +0,15V, nous avons réalisé l'expérience en faisant varier la quantité d'isonitrile ajoutée et, ce en présence de dix équivalents de triphénylphosphine.¹⁹⁶

Ainsi, par exemple, la chronoampérométrie réalisée sur un mélange initial {Pd(PPh₃)₄, PPh₃ (5 equiv) en présence de 10 équivalents de *tert*-butyl isonitrile et d'un équivalent d'iodobenzène dans le DMF à 25 °C sur électrode tournante d'or de diamètre 2 mm permet d'obtenir la courbe représentée sur la **Figure 76** (à gauche). La modélisation de la courbe ainsi obtenue conduit à la détermination d'une constante de vitesse de $4,60 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ pour la réaction d'addition oxydante en présence de 10 équivalents de *tert*-butyl isonitrile.

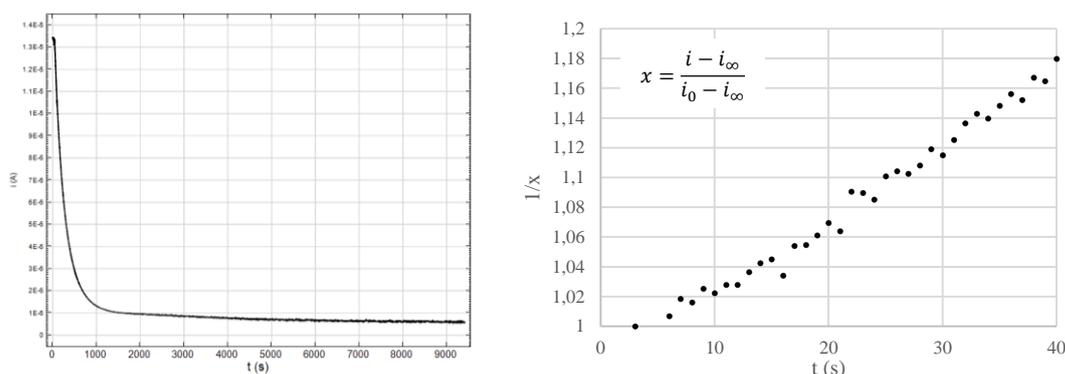


Figure 76 : Addition oxydante suivie par chronoampérométrie (à gauche) et droite de modélisation permettant d'accéder à la constante de vitesse de la réaction (à droite)

De manière analogue la réaction a été réalisée en présence de différentes quantités d'isonitrile; les résultats sont rassemblés dans le **Tableau 26**.

Nombre d'équivalents de <i>t</i> -BuNC	$k_{app} \text{ (s}^{-1}\text{)}$	$1/k_{app} \text{ (s)}$
0	1,38	$7,25 \cdot 10^{-1}$
3	$8,42 \cdot 10^{-3}$	$1,19 \cdot 10^2$
5	$4,92 \cdot 10^{-3}$	$2,03 \cdot 10^2$
7	$3,50 \cdot 10^{-3}$	$2,86 \cdot 10^2$
10	$4,60 \cdot 10^{-3}$	$2,17 \cdot 10^2$
15	$4,60 \cdot 10^{-3}$	$2,17 \cdot 10^2$

Tableau 26 : Évolution de la constante apparente de vitesse

L'évolution de l'inverse de la constante de vitesse de la réaction d'addition oxydante en fonction de la quantité d'isonitrile initialement introduite est représentée sur la **Figure 77**.

¹⁹⁶ L'ajout des cinq équivalents de triphénylphosphine permet de s'assurer de la présence d'un complexe de Pd(0) ayant un potentiel d'oxydation autour de -0,1V et il permet également de ralentir la réaction d'addition oxydante sur l'iodobenzène, permettant ainsi de mesurer l'évolution en fonction du temps.

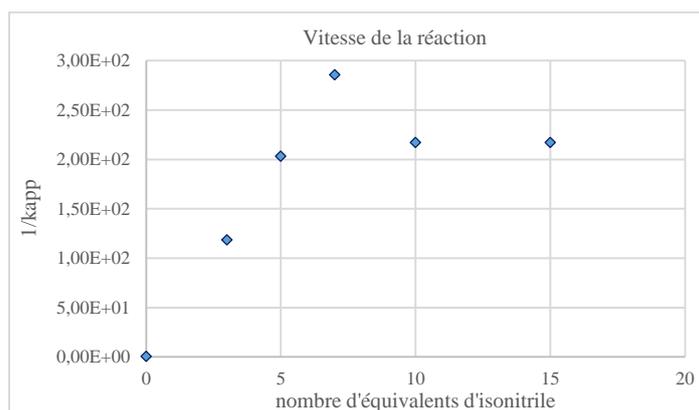


Figure 77 : Évolution de la vitesse de l'addition oxydante en présence d'isonitrile

Dans un premier temps, nous remarquons que l'addition oxydante est ralentie par un ajout croissant d'isonitrile. Dans un second temps, il semble que le nombre d'équivalents d'isonitrile n'a plus d'influence sur la cinétique de cette étape. Cela suggère qu'au-delà d'une certaine quantité, l'espèce de palladium (0) impliquée dans l'addition oxydante n'est plus $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$.

Par analogie avec l'étude réalisée précédemment par Anny Jutand sur le couplage de Heck, nous pensons que le palladium (0) diligandé susceptible de faire l'addition oxydante est impliqué dans les équilibres suivants : ¹⁹⁷

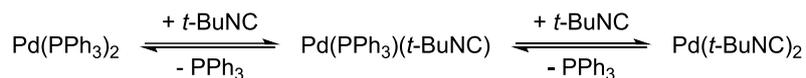


Schéma 178 : Équilibres successifs envisagés entre les différents complexes de Pd(0)

En présence d'une faible quantité d'isonitrile, il semblerait que $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ réalise l'addition oxydante, et nous comprenons alors bien le rôle inhibiteur de l'isonitrile. En revanche, en présence d'un large excès d'isonitrile, l'espèce réalisant l'addition oxydante est potentiellement une espèce de type $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_x(t\text{-BuNC})_y$ ou $\text{Pd}(t\text{-BuNC})_2$. Afin de trancher sur la possibilité de réaliser l'addition oxydante, nous avons ajouté de l'iodobenzène sur du $\text{Pd}(t\text{-BuNC})_2$. Nous avons remarqué qu'au cours du temps, l'allure du voltamogramme évoluait. Initialement, le courant de réduction à -1,67V correspond à la réduction biélectronique de l'iodobenzène (**Figure 78**). Peu après (voltamogramme en rose), nous remarquons la diminution de l'intensité de ce courant de réduction et l'apparition d'un deuxième courant de réduction situé juste avant, à un potentiel moins réducteur (-1,45V). Après 15 min, nous remarquons l'apparition de deux vagues de réduction bien marquées respectivement à -0,95V et -1,45V qui n'évoluent plus par la suite (voltamogramme en bleu). Ces deux vagues d'intensité bien inférieure à celle du pic de réduction de l'iodobenzène correspondent très probablement à des vagues de réduction monoélectronique prouvant ainsi qu'il ne s'agit pas d'un simple déplacement du pic de réduction de l'iodobenzène.

¹⁹⁷ Amatore, C.; Bensalem, S.; Ghalem, S.; Jutand, A.; Medjour, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2004, 366-371.

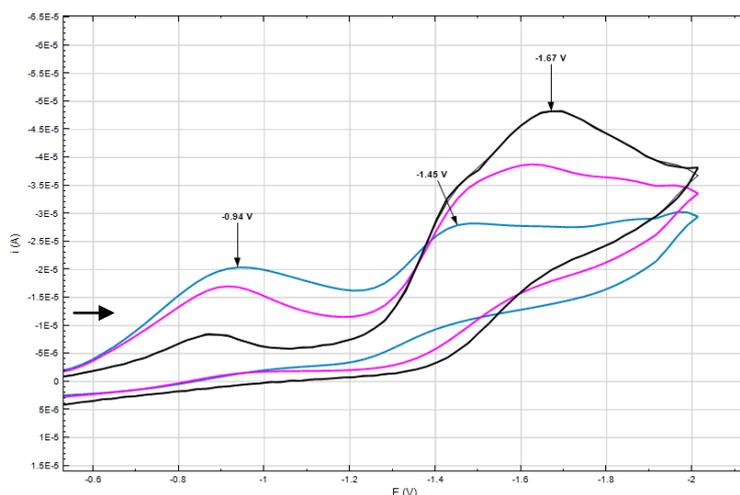


Figure 78 : Voltamétrie cyclique à une électrode d'or fixe ($d = 2 \text{ mm}$) dans le DMF à 25 °C , contenant $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ ($0,3 \text{ M}$), avec une vitesse de balayage de $0,5 \text{ V.s}^{-1}$. Modification de l'allure du voltamogramme au cours du temps après ajout d'iodobenzène (1 équiv) en présence de $\text{Pd}(t\text{-BuNC})_2$

Nous avons ensuite ajouté cinq équivalents d'isonitrile au mélange précédent. Nous avons alors observé la disparition de la première vague de réduction à $-0,94\text{V}$ tandis qu'une vague probablement biélectronique apparaît à $-1,50\text{V}$. Ceci est à rapprocher des résultats obtenus lors de l'étude de l'étape d'insertion de l'isonitrile dans le complexe $\text{trans}-(p\text{-CN-C}_6\text{H}_4)\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Br}$ qui donnait une vague de réduction probablement biélectronique à $-1,50\text{V}$ (Figure 79).

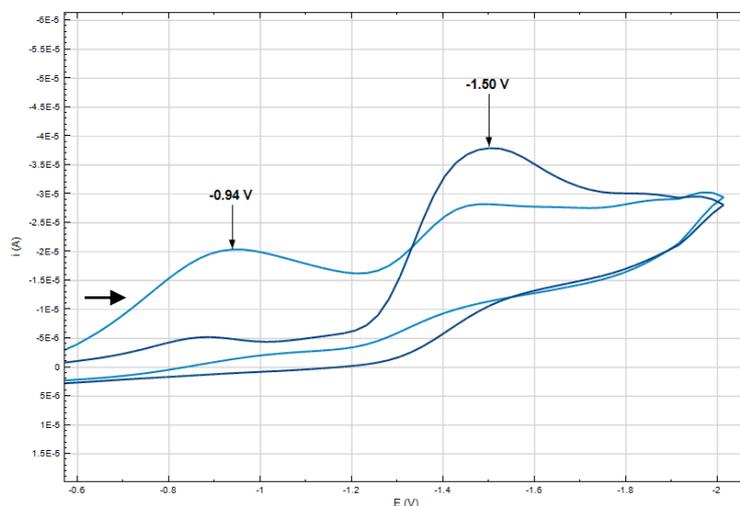


Figure 79 : Voltamétrie cyclique à une électrode d'or fixe ($d = 2 \text{ mm}$) dans le DMF à 25 °C , contenant $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ ($0,3 \text{ M}$), avec une vitesse de balayage de $0,5 \text{ V.s}^{-1}$. Évolution du voltamogramme après ajout de *tert*-butyl isonitrile (5 équiv)

Le comportement de ce pic a ensuite été étudié dans des conditions proches de celles de la réaction (ajout d'ions hydroxydes et de cinq équivalents de triphénylphosphine en chauffant à 80 °C). Nous avons pu observer l'apparition d'un courant d'oxydation à $-0,13\text{V}$, probablement lié à la présence d'un complexe de palladium (0). Ceci permet de démontrer que l'addition oxydante peut se faire à partir d'une espèce de palladium de type $\text{Pd}(t\text{-BuNC})_2$.

Même s'il n'est pas possible de suivre cette étape d'addition oxydante par chronoampérométrie, les échelles de temps observées pour l'addition oxydante du Pd(*t*-BuNC)₂ sur l'iodobenzène, sont cohérentes avec les résultats observés à partir du palladium *tétrakis*(triphénylphosphine) en présence d'un excès de *tert*-butyl isonitrile.

En conclusion, nous avons pu mettre en évidence que plusieurs espèces de palladium (0) étaient capables de réaliser l'addition oxydante en présence d'un halogénure d'aryle. La plus réactive des espèces semble être le *bis*(triphénylphosphine)palladium. N'ayant pas la possibilité de synthétiser le complexe mixte Pd(PPh₃)(*t*-BuNC), nous ne pouvons pas trancher quant à sa capacité à réaliser l'addition oxydante. Ainsi, l'ensemble de ces équilibres peut être résumé de la façon suivante :

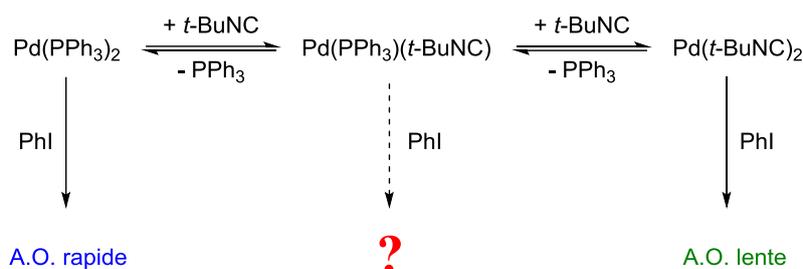


Schéma 179 : Comparaison entre les différentes espèces de Pd(0) susceptibles de faire l'addition oxydante

6. Formation *in situ* du palladium (0)

De manière générale, dans la littérature, de nombreux couplages pallado-catalysés font intervenir des catalyseurs de palladium (II) (Pd(OAc)₂, PdCl₂) en l'absence de toute espèce réductrice de type phosphine. La formation du palladium (0) peut s'expliquer par le caractère réducteur de l'isonitrile. En effet, l'étude par voltamétrie cyclique du palladium diacétate en présence d'un excès de *tert*-butyl isonitrile montre la formation d'une espèce de palladium (0) dont l'oxydation est située à un potentiel de +1,2V (**Figure 80**).

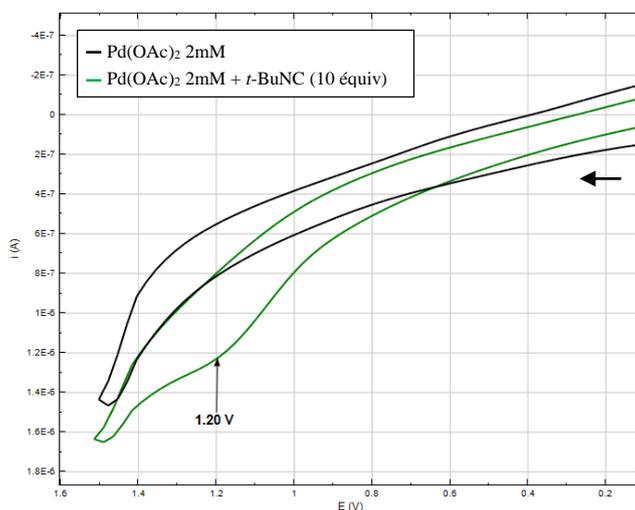


Figure 80 : Voltamétrie cyclique à une électrode d'or fixe ($d = 0,5 \text{ mm}$) dans le DMF à 25 °C, contenant $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ (0,3 M), avec une vitesse de balayage de $0,5 \text{ V.s}^{-1}$. Réduction du Pd(OAc)₂ par du *tert*-butyl isonitrile

La réduction de complexes de palladium (II) a déjà été rapportée dans la littérature par Otsuka *et al.*¹⁹⁸ Le complexe Pd(*t*-BuNC)₂ a été en effet synthétisé à partir du complexe de palladium (II) CpPd(allyl) en présence d'un large excès de *tert*-butyl isonitrile. La valeur du pic d'oxydation observée lors de la réduction *in situ* du palladium

¹⁹⁸ Otsuka, S.; Nakamura, A.; Tatsuno, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6994-6999.

diacétate par du *tert*-butyl isonitrile (+1,2V) est cohérente avec celle obtenue par voltamétrie cyclique du Pd(*t*-BuNC)₂ (+1,1V).

Lors de ces études, nous avons rencontré de nombreuses difficultés liées notamment à la mise en évidence du palladium (0) formé par élimination réductrice au cours de la dernière étape du cycle catalytique. S'il est possible d'observer un pic d'oxydation à un potentiel cohérent avec celui du Pd(*t*-BuNC)₂, nous avons observé à de nombreuses reprises la formation de palladium métal se déposant au sein de la cellule électrochimique. La formation de Pd_{black} rend quasi-impossible la suite de l'étude et nous n'avons pas pu poursuivre l'étude du second cycle catalytique. Ce phénomène est cohérent avec les observations de O'Sullivan lors de l'insertion d'un isonitrile dans une liaison palladium-aryle d'une benzylamine (**Schéma 180**).¹⁹⁹

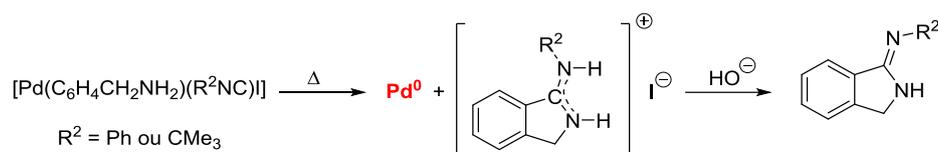


Schéma 180 : Formation de Pd_{black} lors de l'insertion d'isonitrile dans une liaison Ar-Pd

Étant donné les conditions de température requises pour la dernière étape, il est possible d'imaginer qu'un nucléophile de type ion hydroxyde s'additionne sur les isonitriles ligandés au palladium conduisant après élimination réductrice à la formation de Pd_{black}. Ces additions nucléophiles ont été largement décrites notamment par les groupes de Michelin et Fehlhammer.^{200,201}

Il est possible qu'en condition catalytique (50 à 100 équivalents d'isonitrile) ce palladium métal ne précipite pas et puisse rester sous la forme de Pd(0) ligandé. Toutefois, étant donné les problèmes de reproductibilité que nous avons rencontrés lorsque nous avons souhaité mettre en œuvre la réaction décrite par le groupe de Jiang, nous ne pouvons pas exclure que la formation de palladium métal soit totalement évitée. Ceci est une explication possible au faible rendement obtenu (27% isolé dans le meilleur des cas contre 96% décrit dans la littérature).

III. Étude théorique par calculs DFT

En parallèle de l'étude expérimentale, une étude théorique a été initiée par Raymond Grüber afin de valider les résultats obtenus.

1. Approche adoptée

L'étude du mécanisme a été menée à l'aide de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). La fonctionnelle a été choisie conformément aux études précédentes menées sur la réaction de Heck au niveau B3P86.²⁰² En effet, il a été montré que cette fonctionnelle hybride permet de bien décrire la liaison Pd-N mais également la liaison Pd-C qui intervient dans le mécanisme que nous souhaitons étudier (**Figure 61**).

¹⁹⁹ O'Sullivan, R. D.; Parkins, A. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1165-1166.

²⁰⁰ Bertani, R.; Mozzon, M.; Michelin, R. A. *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 2809-2815.

²⁰¹ Beck, W.; Burger, K.; Fehlhammer, W. P. *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 1816-1825; Fehlhammer, W. P.; Bartel, K.; Plaia, U.; Völkl, A.; Liu, A. T. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 2235-2254; Fehlhammer, W. P.; Bartel, K.; Weinberger, B.; Plaia, U. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 2220-2234; Fehlhammer, W. P.; Völkl, A.; Plaia, U.; Beck, G. *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 2031-2040; Fehlhammer, W. P.; Rieger, D.; Lotz, S.; Kernbach, U.; Fuchs, J. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 2243-2246.

²⁰² Grüber, R.; Fleurat-Lessard, P. *Organometallics* **2014**, *33*, 1996-2003.

Le réactif étant sensible à l'encombrement de la phosphine, nous n'avons pas modélisé les phosphines comme des PH_3 mais nous avons pris des phosphines réalistes PPh_3 . Cependant, ces phosphines comportant de nombreux atomes, nous avons choisi une plus petite base d'orbitales atomiques pour les décrire (6-31G(d)) que pour le reste de la molécule décrite en 6-311++G(2d,p) pour les atomes légers, LANL08(d) pour l'halogène et LAND2TZ(f) pour l'atome de Pd. Nous avons également utilisé les pseudo-potentiels associés pour tenir compte des effets relativistes.

2. Résultats

L'étude par calculs DFT de l'étape d'insertion de l'isonitrile a été réalisée à partir du complexe $\text{PhPd}(\text{PPh}_3)_2\text{Br}$ dans lequel une seule des deux phosphines a été remplacée par une molécule d'isonitrile (**Figure 81**). Ce choix a été guidé par les observations faites lors du suivi de la réaction par RMN ^{31}P . Les calculs ont montré qu'à partir de ce complexe, l'insertion est possible à température ambiante avec une énergie d'activation de l'ordre de 10 kcal/mol. L'imino-palladium obtenu fait clairement apparaître une interaction persistante entre le palladium et le noyau aromatique.

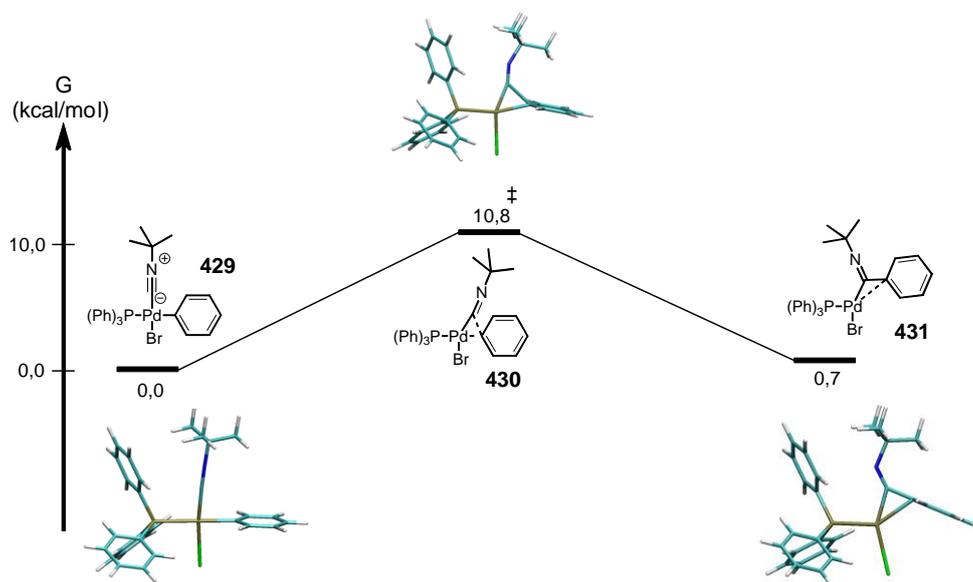


Figure 81 : Étude par calculs DFT de l'étape d'insertion de l'isonitrile

Les calculs théoriques ont montré qu'il n'était pas possible de réaliser l'élimination réductrice à partir du bromure d'imidoyle palladium **431**. De même, si la formation du complexe inséré $\text{ArC}(=\text{N}t\text{-Bu})\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{F}$ est possible, l'élimination réductrice finale d'un fluorure d'imidoyle ne peut aboutir, en accord avec les résultats expérimentaux observés. L'échange halogène-hydroxy se fait très facilement, conduisant à la formation du complexe hydroxyiminopalladium **432**. La barrière énergétique à franchir pour réaliser l'étape d'élimination réductrice nécessite un apport d'énergie qui est réalisé par chauffage thermique lors de la mise en œuvre de la réaction (**Figure 82**). L'amide **434** libéré va ensuite évoluer vers sa forme tautomère.

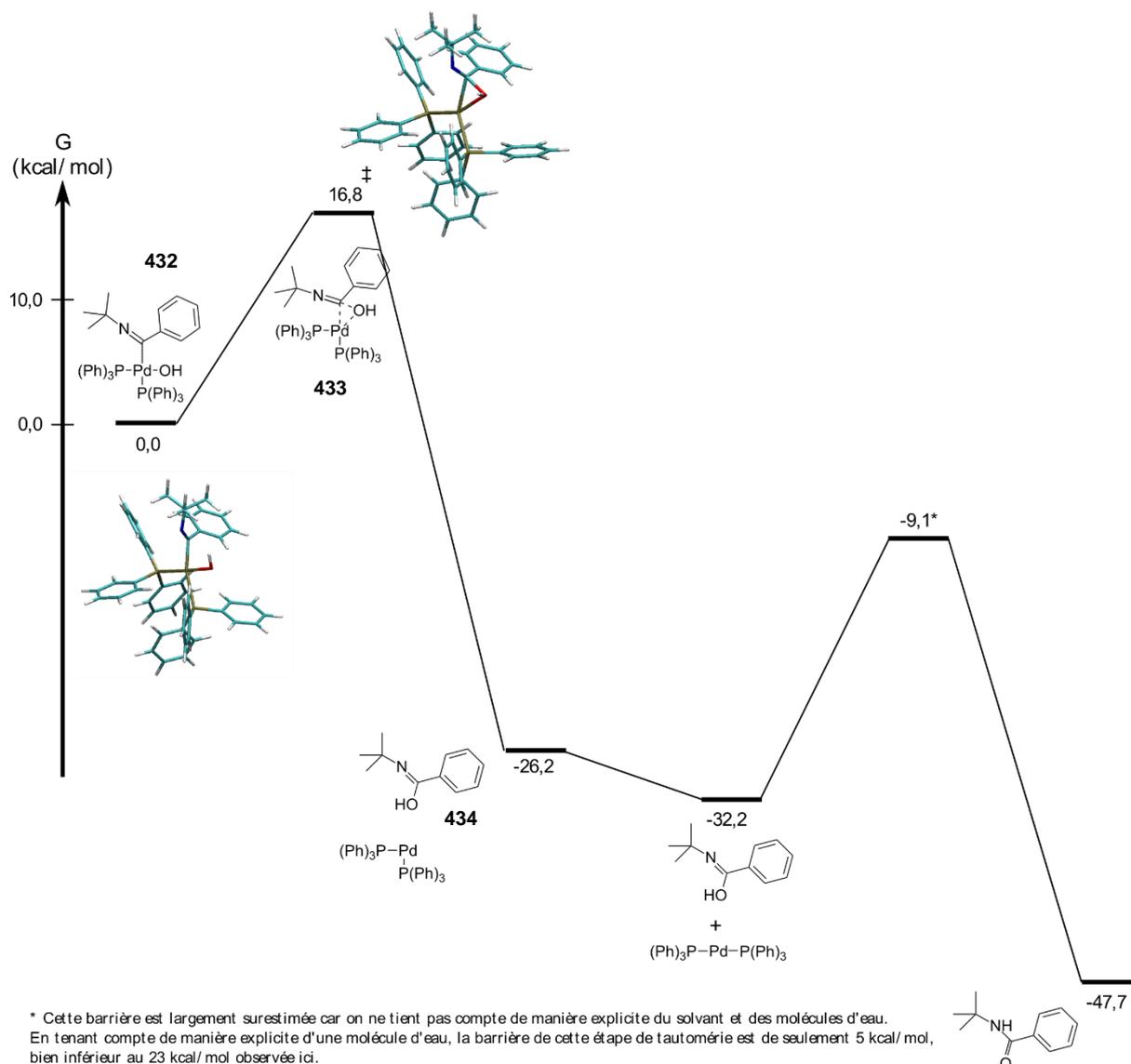


Figure 82 : Étude par calculs DFT de l'étape d'élimination réductrice

IV. Conclusion et Perspectives

À ce jour, cette étude n'a pas complètement abouti et ne nous permet pas de conclure quant aux difficultés que nous avons rencontrées pour reproduire ce type de couplage organopalladié. Depuis un certain nombre d'années, différentes expériences ont été réalisées au laboratoire impliquant à la fois des isonitriles et des complexes de palladium. Toutes ces études ont échoué et nous espérons qu'une telle étude nous apporterait des pistes pour comprendre la source de cet échec. Ainsi par exemple, en 2007, une synthèse monotope d'indoles fonctionnalisés à partir d'une séquence Ugi-Smiles/couplage de Heck a été mise au point au laboratoire (**Schéma 181**).²⁰³ Cette cascade n'a été réalisable qu'en introduisant une étape intermédiaire de traitement par de l'acide trifluoroacétique qui permet de détruire les traces d'isonitriles résiduelles présentes après la réaction à quatre composants, même si les rendements de cette dernière (de l'ordre de 90-95%) laissait espérer que l'isonitrile ne poserait aucun problème.

²⁰³ El Kaim, L.; Gizzi, M.; Grimaud, L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3417-3419.

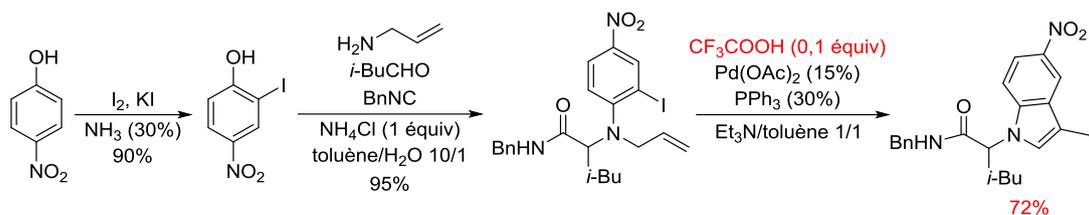


Schéma 181 : Synthèse monoatome d'indoles à partir d'une séquence Ugi-Smiles / Heck

Depuis trois ans, la littérature concernant l'utilisation des isonitriles en présence de métaux de transition a littéralement explosé sans que nous soyons véritablement à même de comprendre pourquoi certaines réactions restent difficiles à reproduire ou pourquoi ces réactions sont restées peu utilisées malgré les travaux entrepris dès les années 90.

Nous souhaitons poursuivre cette étude mais il semble que l'outil électrochimique ne soit pas le plus adapté dans ce cas. Il est possible d'envisager la synthèse d'isonitriles marqués au ^{13}C ou portant un atome de fluor afin de coupler les études électrochimiques avec des études RMN de noyaux autres que ^{31}P et ^1H . Une telle étude n'a pu être finalisée à ce jour.

CHAPITRE 6 :

Ouverture pallado-catalysée de
thiocyclopropanes

I. Contexte de l'étude

Les cyclopropanes font partie des plus petits composés cycliques existants. Ces cycles à trois chaînons présentent une tension de cycle assez importante due à une forte contrainte au niveau de l'angle C-C-C qui est de 60° (contre 109,5° pour un carbone à géométrie tétraédrique classique). Ainsi, alors que les liaisons simples carbone-carbone d'alcane sont généralement inertes, celles des cyclopropanes sont relativement réactives.

L'ouverture métallo-catalysée de ces cycles tendus a très largement été étudiée dans le cas d'alkylidène et vinylocyclopropane.²⁰⁴ Les ouvertures pallado-catalysées d'alcoycyclopropanes sont connues depuis les années 1970 avec les travaux précurseurs de Nakamura et de Kuwajima (**Schéma 182**).²⁰⁵ Dans ce cas, les produits obtenus sont des cétones β-arylées.

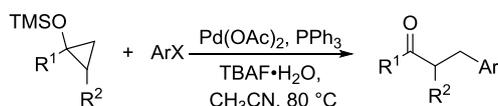


Schéma 182 : Travaux de Nakamura et de Kuwajima

Cette réaction a été étudiée par de nombreux groupes et deux mécanismes sont généralement invoqués (**Schéma 183**). Le premier consiste en la formation d'un alcoxy-palladium tandis que le second met en jeu une interaction directe du cycle tendu avec le métal.²⁰⁶

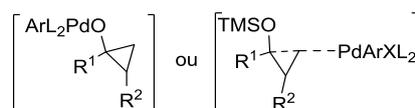


Schéma 183 : Structures possibles pour l'intermédiaire palladié formé

L'ouverture des dérivés azotés correspondant n'a été publiée qu'en 2012. Les seuls exemples décrits sont des ouvertures activées par un acide fort ou un électrophile fort (**Schéma 184**).²⁰⁷

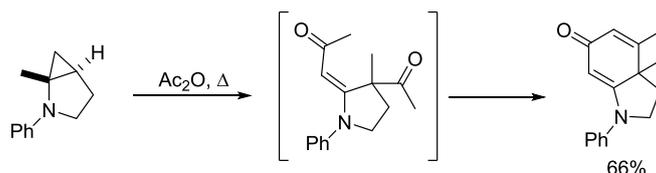


Schéma 184 : Premier exemple d'ouverture d'aminocyclopropane

Les premiers exemples d'ouverture pallado-catalysées ont été rapportés par l'équipe de Rousseau & Liegault.²⁰⁸ Les conditions ont été mises au point pour des arylcarbammates et arylamides iodés ou bromés; ils utilisent du palladium diacétate en présence d'une phosphine et d'un mélange de base pivalate de césium et phosphate de potassium. Dans ces réactions, les énamines sont rarement isolées telles quelles, les produits sont généralement

²⁰⁴ Pour une revue récente sur l'ouverture palladocatalysée sur ces systèmes, voir Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3117-3179.

²⁰⁵ Nakamura, E.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7360-7362; Aoki, S.; Fujimura, T.; Nakamura, E.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3296-3298.

²⁰⁶ Pour une référence récente, voir Nithiy, N.; Orellana, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5854-5857.

²⁰⁷ Larquetoux, L.; Kowalska, Justyna A.; Six, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 3517-3525; Larquetoux, L.; Ouhamou, N.; Chiaroni, A.; Six, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 4654-4662.

²⁰⁸ Rousseaux, S.; Liegault, B.; Fagnou, K. *Chemical Science* **2012**, *3*, 244-248.

oxydés en présence de DDQ pour donner les isoquinolines correspondantes ou réduits par hydrogénation catalysée par du palladium sur charbon pour donner les tétrahydroquinolines correspondantes (**Schéma 185**).

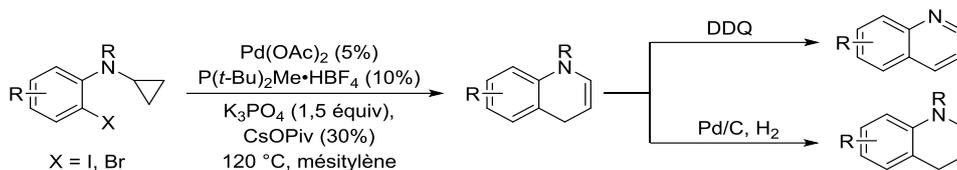


Schéma 185 : Travaux publiés par Rousseau & Liegault

Le système catalytique développé par ce groupe met en jeu un mécanisme de type déprotonation-métallation concertées (CMD), **Schéma 186**. En l'absence de pivalate de césium, aucune trace de produit attendu n'a été observée et la caractérisation d'un système tricyclique [6,5,3] provenant de l'élimination réductrice du complexe **437** a conduit les auteurs à proposer un mécanisme CMD.

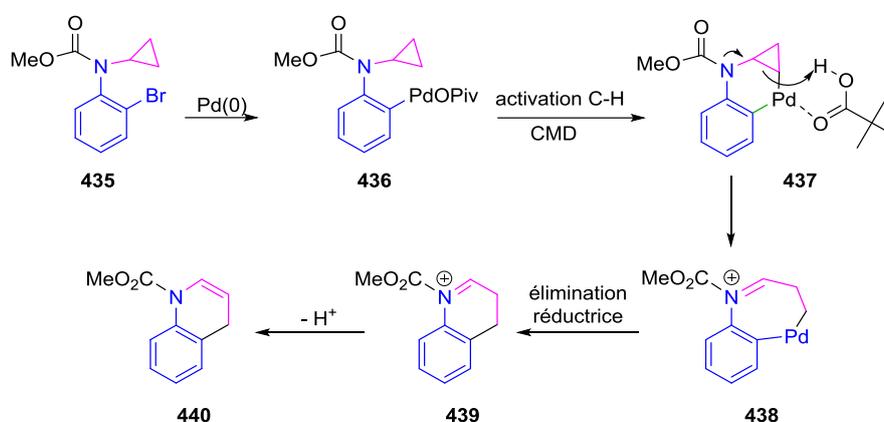


Schéma 186 : Mécanisme proposé pour la réaction développée par Rousseau & Liegault

Dans le même temps, une réaction pallado-catalysée d'ouverture d'aminocyclopropane utilisant le PdCl₂(PPh₃)₂ et le carbonate de césium ou la diisopropyléthylamine comme base a été mise au point au laboratoire (**Schéma 187**).²⁰⁹ Les énamines attendues sont isolées avec de bons rendements et seuls quelques rares cas d'isomérisation de la double liaison ont été observés.

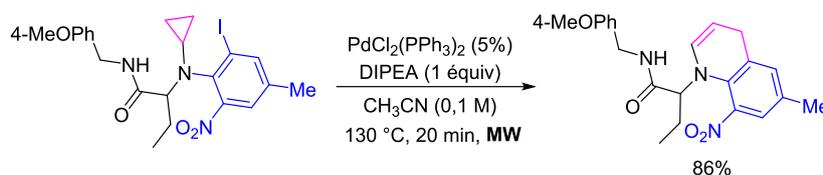


Schéma 187 : Système catalytique développé au laboratoire

Les deux systèmes catalytiques (Liegault & Rousseau / El Kaïm & Grimaud) ont démontré une efficacité comparable pour tous les composés iodés de type amide et carbamate testés (**Schéma 188**).

²⁰⁹ Dos Santos, A.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Ramezzi, R. *Synlett* **2012**, 23, 438-442.

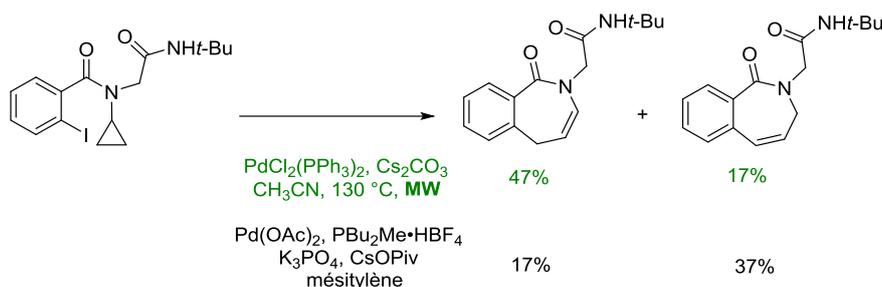


Schéma 188 : Comparaison des deux systèmes catalytiques pour des composés de type amide

En revanche, les conditions développées au laboratoire sont moins sélectives vis-à-vis du substrat puisque le système catalytique s'est avéré efficace dans le cas des anilines; le système catalytique $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{P}t\text{-Bu}_2\text{Me}\cdot\text{HBF}_4$ ne permettant pas d'obtenir le produit désiré (Schéma 189).

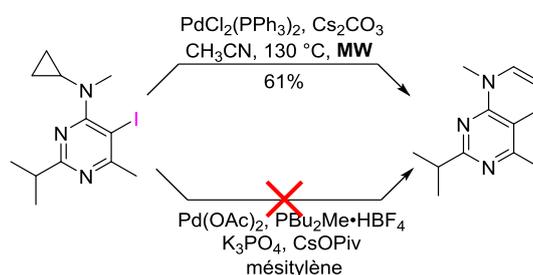


Schéma 189 : Comparaison dans le cas de substrats de type aniline

Par ailleurs, aucune ouverture de dérivés bromés n'a pu être observée dans ces conditions opératoires. Une étude électrochimique de cette réaction a permis de montrer que l'ajout d'une quantité non négligeable d'eau permettrait de rendre cette réaction possible (Schéma 190).²¹⁰

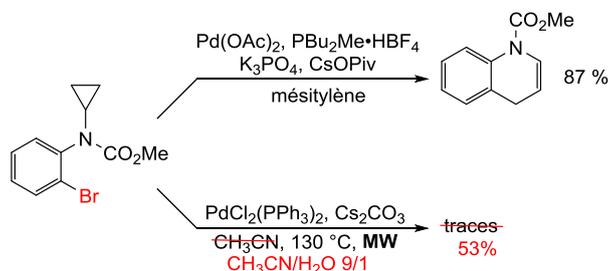
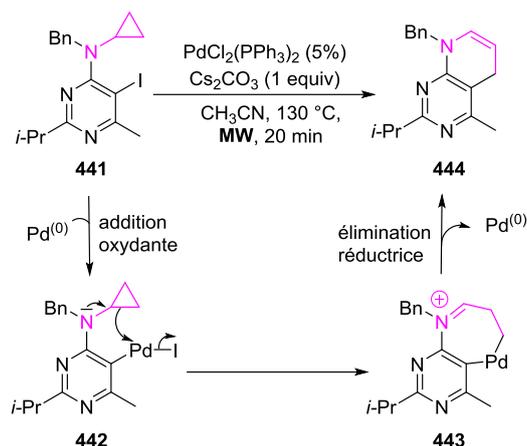


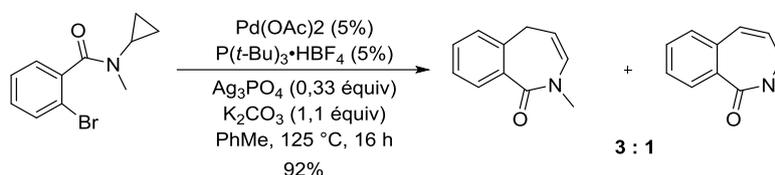
Schéma 190 : Comparaison des deux systèmes catalytiques pour des substrats bromés

D'un point de vue mécanistique, il semblerait que l'addition oxydante conduise à la formation du complexe de palladium (II) **442** suffisamment électrophile pour subir l'attaque nucléophile de l'aminocyclopropane permettant alors d'obtenir l'imino-palladacycle **443**. Après élimination réductrice et isomérisation, ce dernier conduirait à la formation de l'énamine **444** (Schéma 191).

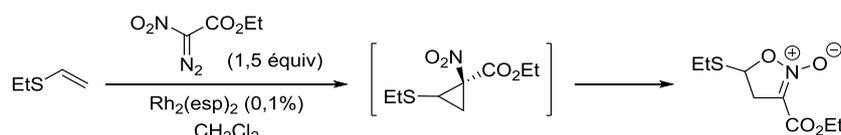
²¹⁰ Amatore, C.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Jutand, A.; Meignié, A.; Romanov, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 4709-4713.


Schéma 191 : Mécanisme proposé pour la réaction mise au point au laboratoire

En 2013, le groupe de Charrette a également rapporté des conditions alternatives permettant d'accéder à ce même type de composés (**Schéma 192**).²¹¹


Schéma 192 : Conditions alternatives mis au point par le groupe de Charrette

De manière surprenante, à ce jour, aucune ouverture d'analogues soufrés n'a été rapportée dans ces conditions. Un seul exemple dans la littérature fait référence à l'ouverture d'un thioéthercyclopropane mais la substitution du cyclopropane par un groupe électroattracteur en fait un exemple supplémentaire d'ouverture de donneur-accepteur cyclopropane (**Schéma 193**).²¹²


Schéma 193 : Exemple d'ouverture d'un thioéthercyclopropane

En effet, l'ouverture de ce type de petits cycles tendus à la fois substitué par des groupes électroattracteur et donneur a été et est encore très largement étudiée.²¹³ C'est dans ce contexte que l'étude suivante a été initiée.

II. Étude de la réaction d'ouverture

Afin de réaliser cette étude, nous avons synthétisé le (2-bromophényl)cyclopropylthioéther **445** par alkylation du 2-bromothiophénol commercial. La réaction a été effectuée dans le DMF en présence de carbonate de potassium à 120 °C pendant 24 h (**Schéma 194**).²¹⁴

²¹¹ Ladd, C. L.; Roman, D. S.; Charette, A. B. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4479-4487.

²¹² Schmidt, C. D.; Kaschel, J.; Schneider, T. F.; Kratzert, D.; Stalke, D.; Werz, D. B. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6098-6101.

²¹³ Pour une revue récente, voir de Nanteuil, F.; De Simone, F.; Frei, R.; Benfatti, F.; Serrano, E.; Waser, J. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10912-10928.

²¹⁴ Amino, N.; Hayakawa, M.; Kanai, A.; Kido, Y.; Maki, K.; Nigawara, T.; Okumura, M. *Journal* **2010**.

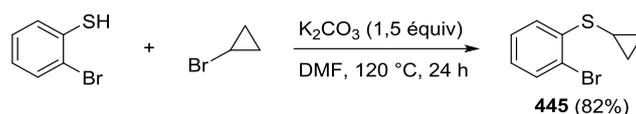


Schéma 194 : Synthèse du thiocyclopropane 445

Dans un premier temps, nous avons engagé ce substrat dans les conditions préalablement mises au point dans le cas des aminocyclopropanes (Schéma 195) : aucune trace de produit désiré n'a pu être observée.

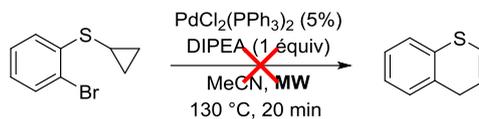
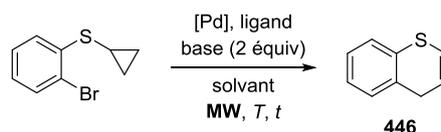


Schéma 195 : Premier essai d'ouverture

Ceci peut aisément s'expliquer par le fait que les substrats utilisés précédemment étaient tous électroniquement appauvris, favorisant ainsi la réaction d'addition oxydante. Dans le cas présent, cette étape est probablement rendue difficile par le caractère électrodonneur du thioéther.

Dans un second temps, nous avons fait varier la source de palladium, le ligand, la base et le solvant de la réaction; l'ensemble des résultats est rassemblé dans le Tableau 27.



Entrée	[Pd]	Ligand	Base	Solvant	T	t	Conversion*
1	Pd ₂ dba ₃ 5%	P(<i>t</i> -Bu) ₃ ·HBF ₄ 10%	K ₂ CO ₃	DMF	180 °C	20 min	66% (0%)
2	Pd(OAc) ₂ 5%	P(<i>t</i> -Bu) ₃ ·HBF ₄ 10%	K ₂ CO ₃	DMF	180 °C	20 min	8% (78%)
3	PdCl ₂ 5%	P(<i>t</i> -Bu) ₃ ·HBF ₄ 10%	K ₂ CO ₃	DMF	180 °C	20 min	6% (69%)
4	Pd(PPh ₃) ₄ 5%	P(<i>t</i> -Bu) ₃ ·HBF ₄ 10%	K ₂ CO ₃	DMF	180 °C	20 min	50% (0%)
5	Pd ₂ dba ₃ 5%	PPh ₃ 10%	K ₂ CO ₃	DMF	180 °C	20 min	4% (88%)
6	Pd ₂ dba ₃ 5%	P(<i>o</i> -tolyl) ₃ 10%	K ₂ CO ₃	DMF	180 °C	20 min	14% (50%)
7	Pd ₂ dba ₃ 5%	dppf 10%	K ₂ CO ₃	DMF	180 °C	20 min	0% (84%)
8	Pd/C 5%	P(<i>t</i> -Bu) ₃ ·HBF ₄ 10%	K ₂ CO ₃	DMF	180 °C	20 min	0% (88%)
9	Pd ₂ dba ₃ 5%	P(<i>t</i> -Bu) ₃ ·HBF ₄ 10%		DMF	180 °C	20 min	46%
10	Pd ₂ dba ₃ 5%	P(<i>t</i> -Bu) ₃ ·HBF ₄ 10%		DMF	180 °C	20 min	60% (0%) 2 isomères 1/1
11	Pd ₂ dba ₃ 5%	P(<i>t</i> -Bu) ₃ ·HBF ₄ 10%	K ₂ CO ₃	DMA	180 °C	20 min	68% (0%)
12	Pd ₂ dba ₃ 5%	P(<i>t</i> -Bu) ₃ ·HBF ₄ 10%	K ₂ CO ₃	MeCN	130 °C	20 min	< 5%
13	Pd ₂ dba ₃ 5%	P(<i>t</i> -Bu) ₃ ·HBF ₄ 10%	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	DMF	180 °C	20 min	66% (0%) 2 isomères 2/1
14	Pd ₂ dba ₃ 5%	P(<i>t</i> -Bu) ₃ ·HBF ₄ 10%	K ₂ CO ₃	DMA	160 °C	20 min	63% (0%)
15	Pd₂dba₃ 5%	P(<i>t</i>-Bu)₃·HBF₄ 10%	K₂CO₃	DMA	180 °C	10 min	73% (0%)

*évaluée par RMN ¹H, étalon : CH₂Cl₂; entre parenthèses figure la quantité de produit de départ non transformée.

Tableau 27 : Optimisation des conditions réactionnelles

Parallèlement à ces essais par chauffage micro-onde, nous avons tenté la réaction au reflux du DMF pendant 24 h (chauffage thermique). Aucune trace du produit attendu n'a été observée; l'activation par irradiation micro-onde est indispensable.

Le choix du solvant est crucial dans la réaction, seuls les solvants très polaires de type DMF, DMA permettent d'obtenir le produit désiré. En revanche, des solvants tels que l'acétonitrile ne permettent pas d'observer l'ouverture du thiocyclopropane (entrées 12, **Tableau 27**).

L'utilisation de carbonate de potassium permet d'éviter la formation du produit isomérisé, observé dans le cas de certaines bases azotées (entrées 10 et 13, **Tableau 27**).

Les meilleures conditions requièrent l'utilisation d'une phosphine encombrée. Étant donné la nature électronique du substrat proche de celle des aryl chlorés, nous avons testé la tri(*o*-tolyl)phosphine et la tri(*tert*-butyl)phosphine. C'est finalement la tri(*tert*-butyl)phosphine en présence de palladium Pd₂(dba)₃ qui a donné les meilleurs résultats (entrées 15, **Tableau 27**). Compte tenu de l'encombrement du substrat, l'espèce de palladium active est très probablement une espèce monoligandé (un seul équivalent de phosphine par palladium).

Le produit ainsi obtenu est une 4*H*-thiochromène. Malgré des conversions totales observées en RMN ¹H, le produit n'a pu être isolé qu'avec un rendement maximum de 49% dans le meilleur des cas. Étonnés par la différence entre les taux de conversion et le rendement isolé, nous avons décidé de déterminer la conversion par GC-MS dans le cas du système {Pd₂dba₃ (5%) P(*t*-Bu)₃·HBF₄ (10%)} dans le DMF. Un taux de conversion de 86% a été obtenu à partir du brut réactionnel (avant extraction et évaporation du solvant). Par ailleurs, lors du séchage sous pression réduite, nous avons observé une diminution notable de la masse de produit. Compte tenu de ces résultats, nous suspectons que cette importante différence soit liée à la volatilité du composé. Ceci pourra être confirmé ultérieurement, lors de la synthèse de dérivés de poids moléculaire plus important. De plus, il est à noter que la 4*H*-thiochromène formée est assez instable et doit être conservé sous argon, à froid.

De nombreux produits présentant un motif apparenté aux 4*H*-thiochromènes et possédant une activité biologique ont été étudiés. Par exemple, le (-)-tétratolol est connu en tant que β-bloquant; En se fixant sur les récepteurs 5-HT_{1a}, il agit sur le système nerveux central et permet de réguler la pression artérielle. Ce médicament est très utilisé dans le traitement de l'hypertension. De plus, nous pouvons également citer à titre d'exemples, les composés **447** et **448**, qui ont respectivement démontré des activités antifongique et antibactérienne intéressantes (**Figure 83**).

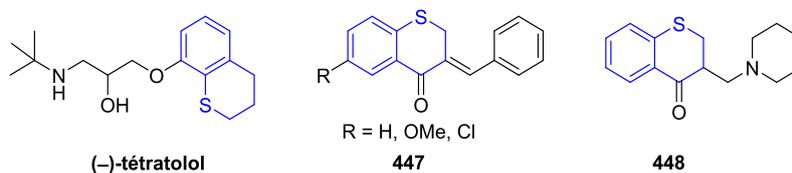
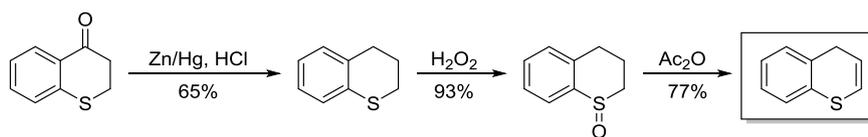


Figure 83 : Quelques exemples de molécules bioactives ayant un squelette de type thiochromène

Cependant, le motif 4*H*-thiochromènes (non oxydé et avec une double liaison C=C conjuguée à l'atome de soufre) n'est quasiment pas décrit dans la littérature. À notre connaissance, la seule méthode efficace nécessite trois étapes de synthèse. Après réduction de la 4*H*-thiochromen-4-one en présence d'un mélange Zn/Hg, le composé résultant est oxydé puis subit un réarrangement de Pummerer combiné à l'élimination d'une molécule d'acide acétique, permettant alors l'obtention de la 4*H*-thiochromène désirée (**Schéma 196**).²¹⁵

²¹⁵ Parham, W. E.; Koncos, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 4034-4038.

Schéma 196 : Voie d'accès au motif 4*H*-thiochromène décrite dans la littérature

Cette nouvelle voie de synthèse semble être beaucoup plus flexible et permet d'envisager l'accès à des substrats plus fonctionnalisés.

III. Conclusion et Perspectives

Au cours de ce travail, nous avons montré qu'il était possible d'ouvrir le (2-bromoaryl)cyclopropylthioéther en présence d'une source de palladium pour former la 4*H*-thiochromène correspondante. Un premier travail de criblage sur les conditions opératoires a été effectué. Une fois celui-ci terminé, nous pourrions appliquer ces conditions optimisées à différents substrats (noyaux aromatiques fonctionnalisés, hétérocycles aromatiques azotés, sulfoxydes cyclopropanes oxydés...), **Figure 84**. De la même manière, il est envisageable d'accéder à des structures bicycliques [6,7] originales.

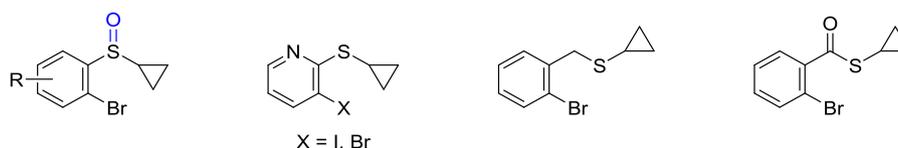
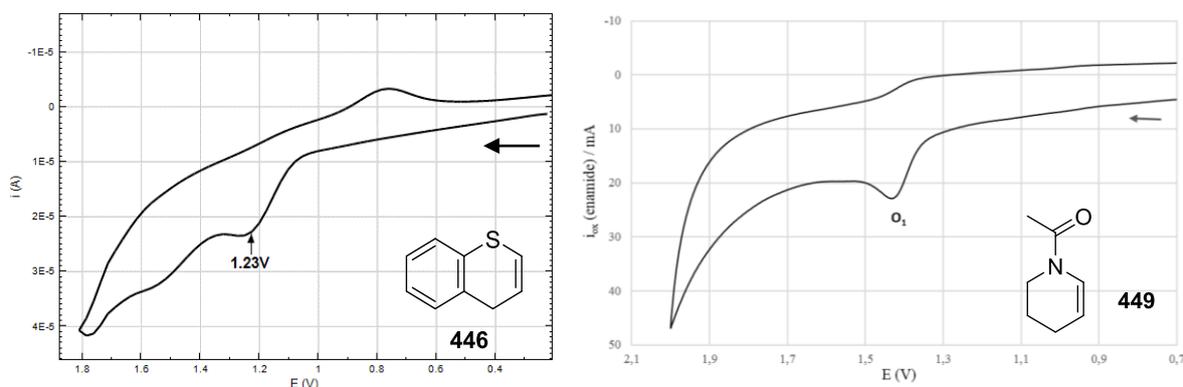


Figure 84 : Exemples de substrats à tester

D'autre part, compte tenu de leur structure, il est également intéressant d'explorer leur réactivité. Dans cette optique, nous avons réalisé la voltamétrie cyclique de la 4*H*-thiochromène **446**. Le voltamogramme a permis de mettre en évidence un courant d'oxydation à un potentiel comparable à celui d'énamides (**Figure 85**). En effet, lors d'une étude précédemment réalisée en collaboration avec le Professeur I. Gillaizeau, l'analyse d'énamides du type **449** par voltamétrie cyclique a montré un pic d'oxydation à un potentiel de +1,4V. La 4*H*-thiochromène **446**, quant à elle, présente un pic d'oxydation à +1,2V, ce qui laisse supposer qu'il sera possible de faire réagir ce type de composé dans des conditions analogues à celles utilisées pour fonctionnaliser les énamides.

Figure 85 : Comparaison des courants d'oxydation de la 4*H*-thiochromène **446** et de l'énamide **449**

Fort de ces résultats, nous avons engagé ce substrat dans des conditions d'oxydation à base de cuivre et une conversion totale a pu être observée (**Schéma 197**). Étant donné le vaste panel de fonctionnalisations développées pour les énammides, d'autres types de réactions sont envisageables.²¹⁶

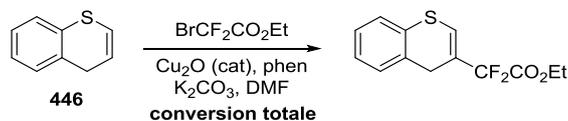


Schéma 197 : Premier essai d'oxydation de la 4H-thiochromène

De plus, compte tenu de l'expertise du laboratoire dans le domaine des réactions multicomposants à base d'isonitriles et de la proximité des thioénols avec les énamines, nous pouvons envisager d'utiliser les thioénols comme précurseurs de thiocarbonyles dans des réactions multicomposants impliquant des isonitriles comme cela a été réalisé par l'équipe du Professeur R. Lavilla.²¹⁷

Enfin, la réactivité des dérivés oxydés (sulfones et sulfoxydes) obtenus soit par ouverture directe de dérivés de type sulfoxydes soit par oxydation des produits d'ouverture pourra également être étudiée. Dans ce cas, les sulfoxydes ou sulfones α,β -insaturés sont d'excellents accepteurs de Michael et pourront être engagés dans des fonctionnalisations ultérieures (**Figure 86**).

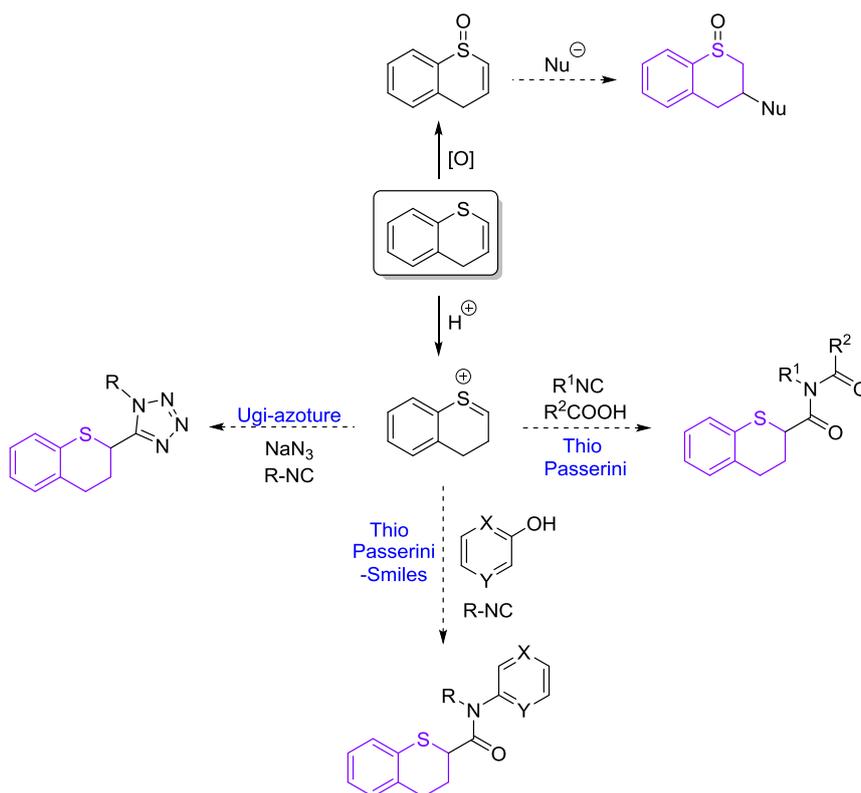


Figure 86 : Fonctionnalisations envisageables

²¹⁶ Gigant, N.; Chausset-Boissarie, L.; Gillaizeau, I. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7548-7564.

²¹⁷ Masdeu, C.; Gómez, E.; Williams, N. A. O.; Lavilla, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3043-3046; Masdeu, C.; Gómez, E.; Williams, N. A.; Lavilla, R. *QSAR Comb. Sci.* **2006**, *25*, 465-473.

**CONCLUSION GÉNÉRALE
ET PERSPECTIVES**

Le développement de nouvelles méthodologies de synthèse toujours plus efficaces, sélectives et éco-compatibles apparaît comme un défi permanent tant l'intérêt suscité pour les composés hétérocycliques est important. Ainsi, un des objectifs majeurs de mes travaux de thèse consistait à mettre au point de nouvelles voies d'accès à des hétérocycles originaux tels que les azaspiroalcanes ou les 1,4-benzoxazin-3-ones, motifs présents dans le squelette de nombreuses molécules à activité biologique. De plus, afin de comprendre parfaitement les réactions développées, des études mécanistiques minutieuses (calculs théoriques, études électrochimique et RMN) ont été entreprises. Par ailleurs, ces trois années de recherche ont également été l'occasion de valoriser en synthèse totale l'expérience acquise au laboratoire dans le domaine des nitrènes.

La première partie de mes travaux de thèse a concerné les transferts catalytiques de nitrènes (réactions d'aziridination et d'amination C-H).

Les composés azaspirocycliques étant au coeur des études actuelles menées en chimie médicinale, nous nous sommes intéressés au développement d'une réaction de cycloaddition [3+2] à partir de *N*-(sulfonyl) et *N*-(sulfamoyl) aziridines en vue d'obtenir divers composés de type 1-azaspiro[4.*n*]alcanes (**Schéma 198**).

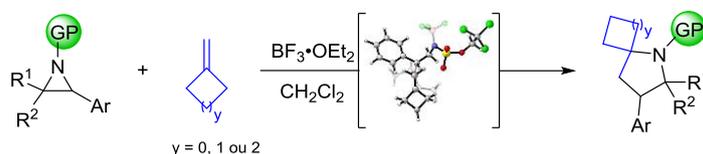


Schéma 198 : Réaction de cycloaddition [3+2] développée

Cette réactivité a également été étendue aux *N*-(Tces) azétidines, conduisant alors à des azaspiroalcanes [5.*n*]. Au cours de cette étude, nous avons également montré que cette réaction était compatible avec des *N*-(sulfamoyl) aziridines bicycliques, permettant ainsi d'accéder rapidement à des squelettes tricycliques originaux de type spiro (**Figure 87**).

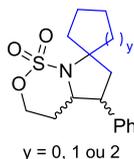


Figure 87 : Structure complexe de composés spiro synthétisés

Nous avons également essayé de mettre au point une version diastérosélective de la réaction de cycloaddition [3+2] en exploitant la présence de centres asymétriques sur le groupe protecteur de l'atome d'azote de l'aziridine (atomes de carbone ou de soufre). À ce jour, aucun transfert de chiralité n'a pu être réalisé avec succès à partir de *N*-(sulfamoyl) ou de *N*-(sulfonimidoyl) aziridines (**Schéma 199**).

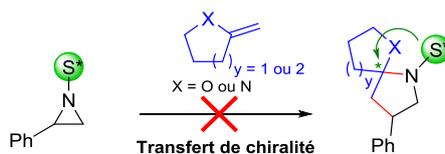


Schéma 199 : Transfert de chiralité envisagé

L'étude par calculs DFT en collaboration avec l'équipe de chimie théorique de l'ENS de Lyon a permis de mettre en évidence le rôle crucial joué par le trifluorure de bore en tant qu'acide de Lewis dans cette réaction de cycloaddition.²¹⁸

De plus, ces calculs théoriques ont montré que la réaction se faisait en deux étapes : la formation du dipôle 1,3 est l'étape cinétiquement déterminante tandis que la fermeture du cycle à cinq chaînons constitue la force motrice de la réaction (**Figure 88**). Le passage par un intermédiaire plan limite considérablement les possibilités pour le développement d'une version diastéréosélective de la cycloaddition.

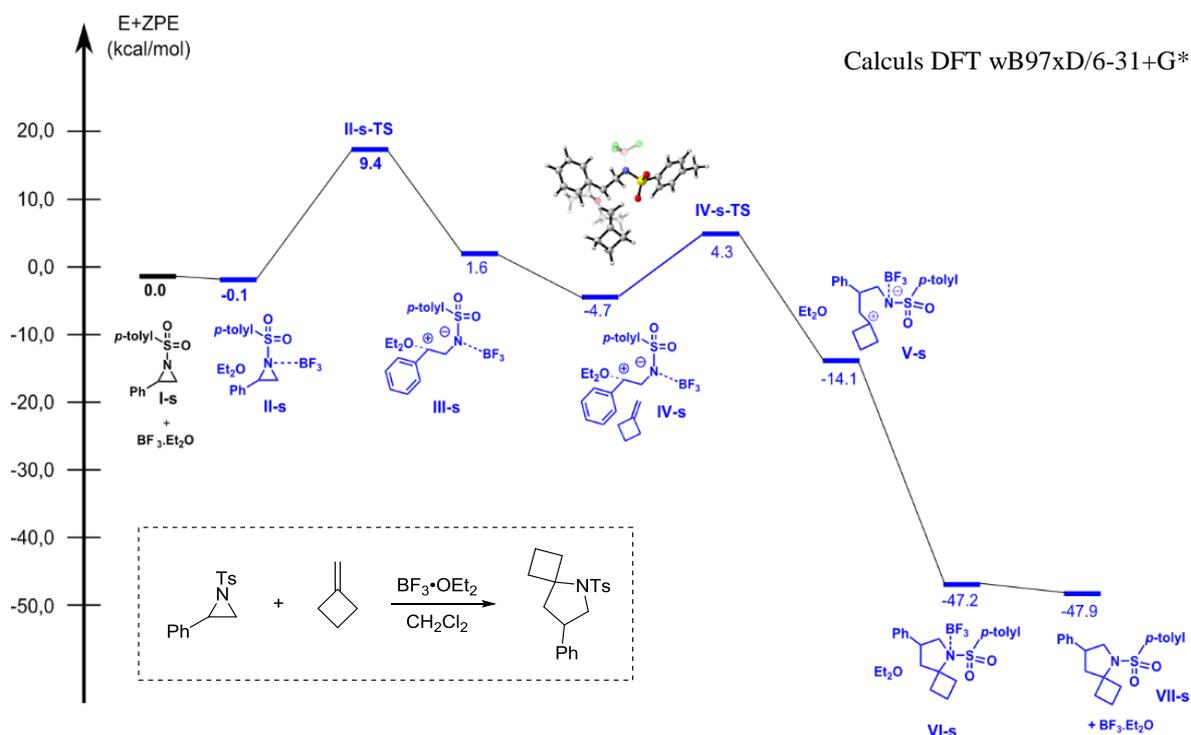


Figure 88 : Profil réactionnel de la réaction de cycloaddition [3+2]

Par ailleurs, nous nous sommes attachés à valoriser le savoir-faire du laboratoire dans le domaine des transferts catalytiques de nitrènes dans le cadre du projet de synthèse totale de la pactamycine, aminocyclopentitol hautement fonctionnalisé. L'aziridine tricyclique a été obtenue en six étapes (18%) à partir du norbornadiène (**Schéma 200**). L'ouverture de cette dernière par différents nucléophiles azotés (aniline, benzylamine, azoture) en faveur du régioisomère non désiré nous a contraints à revoir la rétrosynthèse initialement proposée.

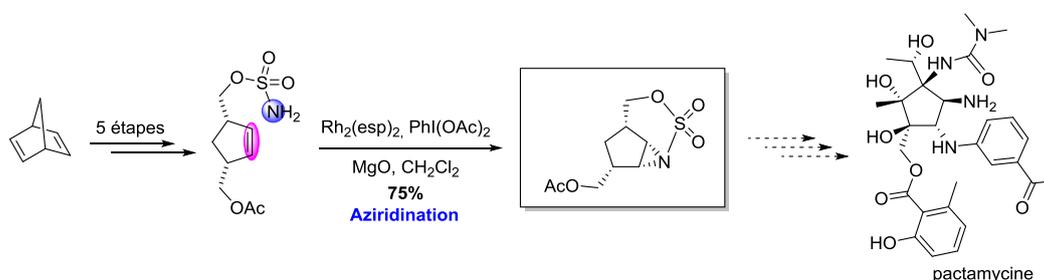


Schéma 200 : Intermédiaire avancé obtenu dans le cadre de la synthèse totale de la pactamycine

²¹⁸ L'ensemble des calculs théoriques ont été réalisés par Raymond Grüber sous la direction de Paul Fleurat-Lessard.

La deuxième partie de mon doctorat avait pour objectif le développement de nouvelles cascades réactionnelles en vue de synthétiser des hétérocycles de type 1,4-benzoxazin-3-ones.²¹⁹

Dans un premier temps, nous nous sommes attachés à mettre au point des conditions opératoires optimisées et reproductibles pour le couplage de Passerini-Smiles (**Schéma 201**).

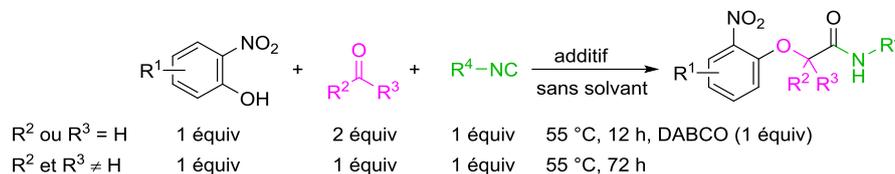


Schéma 201 : Conditions optimisées de la réaction de Passerini-Smiles

Ces nouvelles conditions réactionnelles ont permis d'étendre le champ d'application de cette réaction multicomposant aux dérivés du 4-nitrophénol et à ceux de type hydroxynitropyridine, permettant ainsi d'accroître la diversité moléculaire au niveau des adduits formés. En faisant varier à la fois la nature du composé carbonyle (aldéhyde ou cétone), de l'isonitrile et du dérivé phénolique mis en jeu, des bibliothèques conséquentes de *O*-aryloxy carboxamides ont pu être synthétisées (53 exemples, 17–96%).

De plus, l'ajout d'une amine tertiaire telle que le DABCO ou la *N,N*-diméthylpipérazine a permis d'améliorer considérablement les rendements dans le cas du couplage avec des aldéhydes. Il serait particulièrement intéressant de poursuivre le travail initié au cours de cette thèse concernant le couplage de Passerini-Smiles en présence d'une amine chirale. En effet, dans ces conditions, nous pouvons espérer développer une version énantiosélective de ce couplage trois composants (**Schéma 202**). Par ailleurs, afin d'élucider le rôle exact de l'amine tertiaire, une étude par calculs DFT pourrait être entreprise. Elle permettrait également d'orienter le choix des amines chirales à tester.

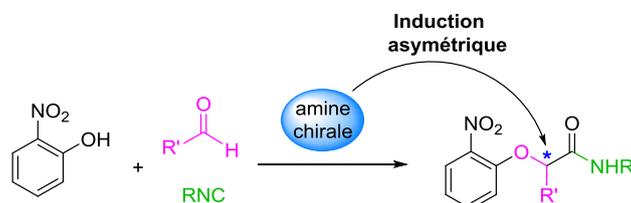


Schéma 202 : Version énantiosélective du couplage de Passerini-Smiles

Dans un second temps, nous avons valorisé ces adduits de Passerini-Smiles en synthèse hétérocyclique. En effet, compte tenu de l'organisation structurale des *O*-aryloxy carboxamides, nous avons mis au point deux nouvelles voies d'accès aux 1,4-benzoxazin-3-ones (**Schéma 203**).

²¹⁹ Ce projet a été réalisé en collaboration avec le Professeur Laurent El Kaïm (ENSTA).

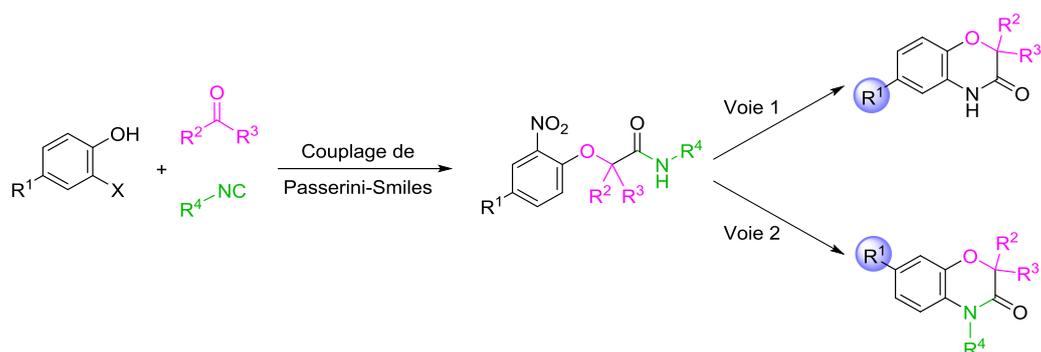


Schéma 203 : Nouvelles voies d'accès aux 1,4-benzoxazin-3-ones

Ces deux stratégies présentent un atout majeur par rapport aux synthèses majoritairement décrites dans la littérature : la première étape est une réaction à trois composants qui permet d'introduire aisément une grande diversité moléculaire. De plus, à partir d'un même dérivé phénolique, ces deux séquences réactionnelles conduisent à l'obtention des familles régioisomères de 1,4-benzoxazin-3-ones; ces deux voies de synthèses sont complémentaires.

Tout d'abord, nous avons exploité la présence d'un groupe nitro en position *ortho* en développant une stratégie de type Passerini-Smiles – Réduction – Transamidification intramoléculaire (Schéma 204).

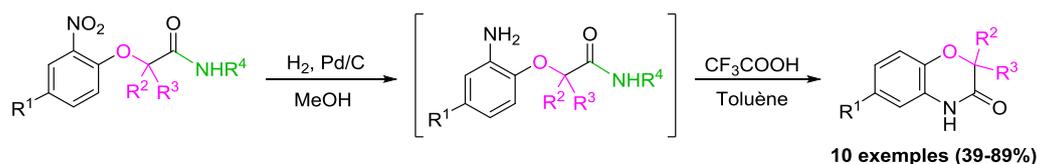


Schéma 204 : Première stratégie : réduction – cyclisation

Après avoir optimisé les conditions opératoires, nous avons étudié le champ d'application de cette cascade. Celle-ci présente une bonne tolérance au niveau des substituants sur le noyau aromatique mais également sur la chaîne latérale située en α de l'amide (10 exemples, 39–89%).

Cependant, la partie *N*-substituée provenant de l'isonitrile est éliminée lors de la cyclisation. Une autre stratégie basée sur une cyclisation pallado-catalysée à partir d'adduits de Passerini-Smiles *ortho*-halogénés pourrait être envisagée (Schéma 205).

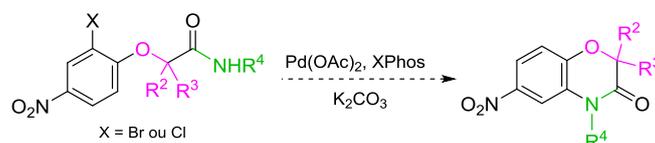
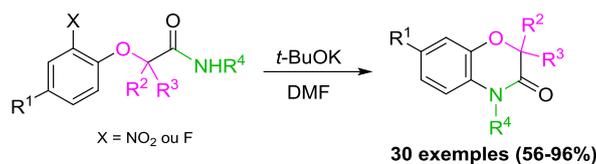


Schéma 205 : Autre stratégie : cyclisation pallado-catalysée

Ensuite, nous nous sommes focalisés sur la présence du motif *O*-aryloxy carboxamide activé par un groupe nitro en position *ortho*, favorable à un réarrangement de Smiles *O*-*N*. Cela a conduit au développement d'un enchaînement de type Passerini – Double Smiles – S_NAr (Schéma 206). Après une étude approfondie (optimisation, étude mécanistique, champ d'application), nous avons étendu cette cascade aux dérivés de type *O*-(2-halogéno-4-nitro)aryloxy carboxamides.

Schéma 206 : Deuxième stratégie : Smiles – S_NAr

Enfin, nous avons mis au point une version monotope de cette séquence réactionnelle Passerini – Double Smiles – S_NAr. Cette stratégie s'est avérée être particulièrement intéressante en termes d'économie d'atomes : la totalité de la diversité moléculaire introduite lors du couplage de Passerini-Smiles est conservée. De vastes bibliothèques de 1,4-benzoxazin-3-ones ont ainsi pu être synthétisées (30 exemples, 56–96%).

Nous pouvons envisager de fonctionnaliser ces plateformes hétérocycliques dans les cas où elles portent sur la partie aromatique un atome de chlore ou de brome ou un groupe nitro. En effet, il est possible de greffer une chaîne latérale soit par couplage organométallique soit par couplage peptidique (après réduction dans le cas du groupe nitro).

La dernière partie de ma thèse a été consacrée à l'étude mécanistique et au développement de réactions pallado-catalysées.

Une étude mécanistique par voie électrochimique, couplée à des analyses RMN et des calculs DFT, a été entreprise afin d'élucider le mécanisme du couplage pallado-catalysé entre un halogénure d'aryle, un isonitrile et une molécule d'eau (Schéma 207).

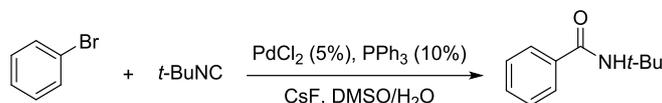


Schéma 207 : Réaction étudiée par voie électrochimique

Elle nous a permis de valider le mécanisme généralement proposé pour ces couplages (Figure 89), mais il semblerait que la présence d'isonitrile empêche la formation d'espèces stables de Pd(0) tout au moins à haute température. Ceci est très probablement à l'origine des nombreux problèmes de reproductibilité que nous avons rencontrés et qui nous ont conduits à reconsidérer l'étude.

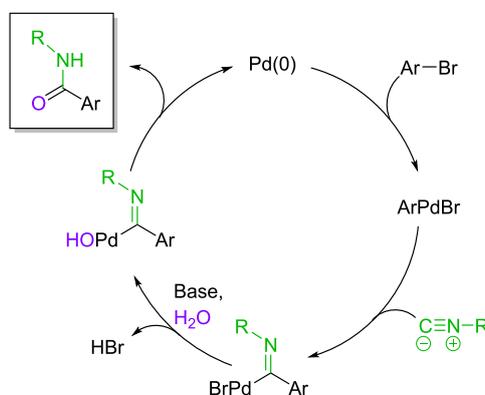


Figure 89 : Cycle catalytique proposé

Enfin, nous avons montré qu'il était possible d'accéder à des thiochromènes par ouverture pallado-catalysée de thiocyclopropanes (**Schéma 208**).

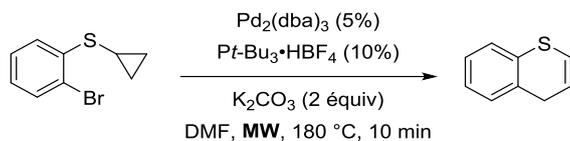


Schéma 208 : Nouvelle voie d'accès aux thiochromènes

Ce projet initié en fin de thèse semble très prometteur car cette voie de synthèse permet d'accéder à des motifs hétérocycliques très peu décrits dans la littérature et potentiellement intéressants pour les industries pharmaceutiques. De plus, de nombreuses post-fonctionnalisations de ces composés hétérocycliques sont envisageables (**Figure 90**).

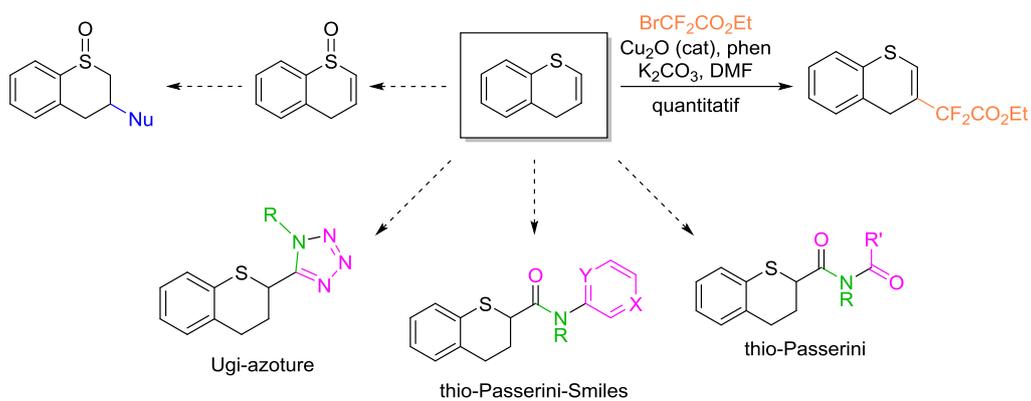


Figure 90 : Fonctionnalisations envisageables

Partie Expérimentale

General Remarks

Melting points, measured in capillary tubes on a Büchi B-540 apparatus, are uncorrected. IR spectra were recorded on a Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR spectrometer.

Proton (^1H) and carbon (^{13}C) NMR spectra were recorded on Bruker spectrometers: Avance 300 MHz (QNP - ^{13}C , ^{31}P , ^{19}F - probe or Dual ^{13}C probe), Avance 400 MHz (BB0 - ATM probe or BBI - ATM probe) and Avance 500 MHz (BB0 - ATM probe or BBI - ATM probe). Chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm) with reference to deuterated solvent:

- CDCl_3 (^1H : 7.26 ppm; ^{13}C : 77.13 ppm)
- CD_2Cl_2 (^1H : 5.32 ppm; ^{13}C : 54.00 ppm)
- CD_3OD (^1H : 3.31 ppm; ^{13}C : 49.15 ppm)
- CD_3CN (^1H : 1.94 ppm; ^{13}C : 118.69 ppm)
- acetone- d^6 (^1H : 2.05 ppm; ^{13}C : 206.68 ppm)
- DMF- d^7 (^1H : 8.03 ppm; ^{13}C : 163.15 ppm)

The following abbreviations are used for the proton spectra multiplicities: s: singlet, d: doublet, t: triplet, q: quartet, quint: quintuplet, sept: septuplet, m: multiplet, br: broad. Coupling constants (J) are reported in Hertz (Hz). The multiplicity of carbons was given using 2D spectra (HMQC and HMBC).

UPLC-MS analyses were run using an Acquity Waters UPLC equipped with a Waters LCT Premier XE (ESI ionization) and a Waters Acquity PDA detector, using a column BEH C_{18} 1.7 μm , 2.1 mm \times 50 mm. Gradients were run using water and acetonitrile (1:1) with 0.1% of acetic acid. Temperature: 40 $^\circ\text{C}$. UV detection from 210 to 410 nm. ESI+ detection in the 80–1500 m/z range.

Elemental analyses were performed on a Perkin Elmer CHN 2400 analyser with a detection by catharometry.

Hydrogenation were performed with a H-cube[®] HC-2.SS (Thales Nano continuous hydrogenation equipment model).

Reaction under microwave irradiations were performed with an Anton Paar nonowave 300 equipment.

Thin-layer chromatography were performed on silica gel 60 F_{254} on aluminum plates (Merck) and visualized under a UVP Mineralight UVLS-28 lamp (254 nm). Flash chromatography were performed on silica gel 60 (230-400 mesh).

All reagents were obtained from commercial suppliers (Sigma-Aldrich and Acros Organics) and were used as received.

Experimental part: Chapter 1

General procedures

Iodosylbenzene (PhI=O)

To iodosobenzene diacetate (74 mmol, 1 equiv) was added a 3 M solution of NaOH (5.5 equiv). After completion of the addition, the mixture was stirred for 1 h, diluted with 150 mL of water and stirred for 2 additional hours. The solid was collected on a Büchner funnel, washed twice with 100 mL of water, twice with 100 mL of CH₂Cl₂ and dried under high vacuum for 48 h (the solid was crushed two or three times) to afford the desired product as a yellow solid (91%); iodosylbenzene was stored under an atmosphere of argon in the freezer (-20 °C). Anal Calcd for C₆H₅IO: C, 32.75; H, 2.29; O, 7.27. Found C, 32.05; H, 2.16; O, 8.18; mp 209-210 °C (decomposition).

N-(phenylsulfonyl)imino]phenyliodinane (PhI=NTs)

A mixture of p-toluenesulfonamide (7.0 mmol, 1 equiv) and potassium hydroxide (2.5 equiv) in dry MeOH (21 mL), hold at 0 °C under an argon atmosphere, was stirred until the formation of a precipitate is observed. PhI(OAc)₂ was then added at 0 °C and the reaction was stirred from 0 °C to room temperature during 3 h. (mixture became yellow and homogeneous). Then ice/water was then added at 0 °C until precipitation of the product, which was filtrated and washed several times with MTBE. The pure pale yellow solid was then dried under vacuum for 12 h. (1.60 g, 60%) ; mp 102-104 °C (decomposition).

Rh₂(tfacam)₄

Ref : Guthikonda K., Du Bois J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13672-13673

A 25 mL flask was charged with Rh₂(OAc)₄ (0.32 mmol) and of C₆H₅Cl (18.5 mL), and to this suspension was added CF₃CONH₂ (14 equiv). The reaction flask was equipped with a short-path distillation head fitted with a 25 mL receiving bulb. The apparatus was placed in a bath preheated to 155 °C. At this temperature, solvent distilled at a rate of ~1 mL/h for 36 h. Approximately every 8 h, an appropriate amount of C₆H₅Cl was added in order to restore the solvent volume of the reaction to ~18 mL. The solution color slowly changed to a deep green and a white crystalline precipitate (CF₃CONH₂) slowly formed in the receiving flask. After 36 h, additional CF₃CONH₂ (14 equiv) was added to this reaction mixture and heating at 155 °C was continued. Within 48 h, a dark blue-green solid slowly collected on the sides of the reaction vessel. Following this time, the reaction was cooled to 25 °C and the mixture was filtered. The blue-green solid was washed thoroughly with CH₂Cl₂, and the filtrate discarded. To ensure quantitative recovery of the desired product, acetone was used to dissolve the powder. The purple filtrate was concentrated under reduced pressure and the isolated material was dried by heating at 50 °C *in vacuo* (1 mm Hg) for 1 h. For all applications, the Rh₂(tfacam)₄ complex was used without further purification. Purification of this material by chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/EtOAc 3/1) is possible and affords a blue-green solid, (83%). *R_f* = 0.4 (petroleum ether/EtOAc 7/3); ¹⁹F NMR (282 MHz, (CD₃)₂CO): -75.1 ppm; IR (Neat): $\nu = 3399, 1649, 1455, 1429, 1263, 1190, 1140 \text{ cm}^{-1}$; HRMS (ESI; MeCN/MeOH): *m/z* calculated for C₉H₅N₄O₆Rh₂F₁₂ 698.8130, found 698.8128.

General procedure A for aziridination (RSO_2NH_2)

Ref : Dauban P., Sanière L., Tarrade A., Dodd R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7707-7708.

To a solution of tetrakis(acetonitrile)copper (I) hexafluorophosphate (0.1 equiv) and alkene (1 equiv) held under argon in acetonitrile (0.4 M) in the presence of activated 4Å molecular sieves was added the sulfonamide (1.4 equiv) at room temperature. Iodosylbenzene (1.4 equiv) was then added portionwise at 0 °C. The suspension was allowed to warm up slowly to room temperature over 20 h. The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 and filtered through Celite®. The filter cake was washed thoroughly with CH_2Cl_2 and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel.

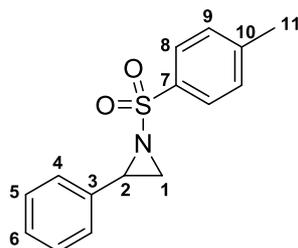
General procedure B for aziridination ($TcesNH_2$)

Ref : Guthikonda K., Du Bois J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13672-13673

To a solution of $TcesNH_2$ (1.1 equiv) in C_6H_6 were added sequentially the olefin (1.0 equiv), MgO (2.3 equiv), and $Rh_2(tfacam)_4$ (1 mol%). The resulting purple mixture was cooled to 0 °C and $PhI(OAc)_2$ (1.3 equiv) was added. The suspension quickly turned orange after the addition of $PhI(OAc)_2$ and was allowed to warm up slowly to 25 °C over 2 h. After 6 h of stirring at 25 °C, during which time the solution color faded to pale yellow, the reaction was diluted with CH_2Cl_2 and filtered through Celite®. The filter cake was washed thoroughly with CH_2Cl_2 and the combined filtrates were concentrated under reduced pressure. The isolated material was purified by chromatography on silica gel to afford the desired aziridine.

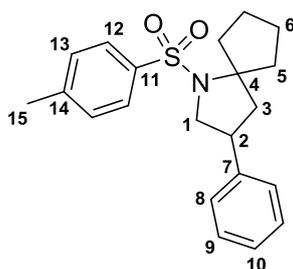
General procedure C for cycloaddition

To a solution of aziridine (1 equiv) in CH_2Cl_2 (0.1 M) cooled at -78 °C under argon was added the alkene (1.5 equiv). $BF_3 \cdot OEt_2$ (1.5 equiv) was then added dropwise. After 2 h at -78 °C, the reaction mixture was quenched with water. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel.

2-phenyl-1-tosylaziridine (50)

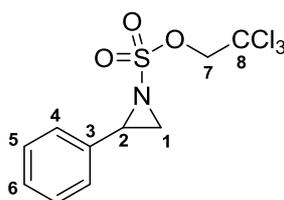
Compound **50** was prepared according to the general procedure A from 1.8 mmol of styrene. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (90/10) as eluent gave the desired product (359 mg, **73%**) as a white solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₅ H ₁₅ NO ₂ S
<i>M (g/mol)</i>	273.35
<i>R_f</i>	0.2 (petroleum ether/ethyl acetate 90/10; phosphomolybdic acid revelator)
<i>Melting point (°C)</i>	90-91
<i>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)</i>	δ : 7.87 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H, H ₈), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H, H ₉), 7.30-7.27 (m, 3H, H ₅ and H ₆), 7.22 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.0 Hz, 2H, H ₄), 3.78 (dd, <i>J</i> = 7.2, 4.4 Hz, 1H, H ₂), 2.98 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H, H ₁), 2.44 (s, 3H, H ₁₁), 2.39 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H, H ₁)
<i>¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)</i>	δ : 144.7 (C ₁₀), 135.1 (C ₃ or C ₇), 135.0 (C ₇ or C ₃), 129.8 (C ₉), 128.6 (C ₅), 128.4 (C ₆), 128.0 (C ₈), 126.6 (C ₄), 41.1 (C ₂), 36.0 (C ₁), 21.7 (C ₁₁)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3011, 1595, 1495, 1458, 1385, 1320, 1307, 1291, 1232, 1193, 1155, 1134, 1117, 1093, 1082, 1029, 1018
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₅ H ₁₆ NO ₂ S 274.0902, found 274.0909

3-phenyl-1-tosyl-1-azaspiro[4.4]nonane (51)

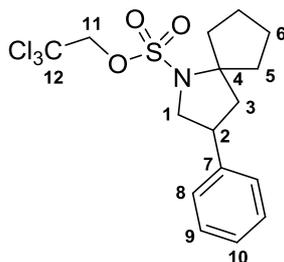
Compound **51** was prepared according to the general procedure C from 0.3 mmol of compound **50**. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (95/5) as eluent gave the desired product (60 mg, **65%**) as a white solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₂₁ H ₂₅ NO ₂ S
<i>M (g/mol)</i>	355.50
<i>R_f</i>	0.2 (petroleum ether/ethyl acetate 95/5; <i>p</i> -anisaldehyde revelator)
<i>Melting point (°C)</i>	100-101
<i>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)</i>	δ : 7.74 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H, H ₁₂), 7.34-7.27 (m, 4H, H ₉ and H ₁₃), 7.25-7.20 (m, 1H, H ₁₀), 7.17 (br d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H, H ₈), 3.92 (dd, <i>J</i> = 9.1, 7.1 Hz, 1H, H ₁), 3.44-3.33 (m, 1H, H ₂), 3.20 (dd, <i>J</i> = 10.6, 9.1 Hz, 1H, H ₁), 2.72-2.63 (m, 1H, H ₅), 2.42 (s, 3H, H ₁₅), 2.40-2.33 (m, 1H, H ₅), 2.24 (dd, <i>J</i> = 12.1, 6.1, 1H, H ₃), 1.92-1.82 (m, 3H, H ₅ and H ₆), 1.78-1.72 (m, 1H, H ₅), 1.58-1.45 (m, 3H, H ₅ and H ₆)
<i>¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)</i>	δ : 142.8 (C ₁₄), 140.0 (C ₇), 138.6 (C ₁₁), 129.6 (C ₁₂ or C ₁₃), 128.7 (C ₁₃ or C ₁₂), 127.19 (C ₈ or C ₉), 127.16 (C ₉ or C ₈), 127.1 (C ₁₀), 74.9 (C ₄), 55.4 (C ₁), 48.9 (C ₃), 41.2 (C ₂), 38.6 (C ₅), 37.1 (C ₅), 23.7 (C ₆), 23.1 (C ₆), 21.6 (C ₁₅)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	2982, 2953, 2919, 2878, 2866, 1593, 1491, 1478, 1453, 1396, 1340, 1322, 1302, 1290, 1266, 1244, 1207, 1180, 1154, 1137, 1121, 1107, 1091, 1081, 1065, 1036
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₂₁ H ₂₆ NO ₂ S 356.1684, found 356.1672

2,2,2-trichloroethyl 2-phenylaziridine-1-sulfonate (52)

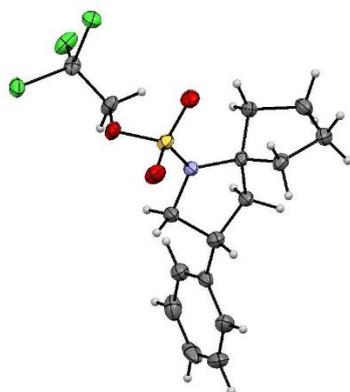
Compound **52** was prepared according to the general procedure B from 3.7 mmol of styrene. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 95/5 to 80/20) as eluent gave the desired product (1.09 g, **89%**) as a white solid.

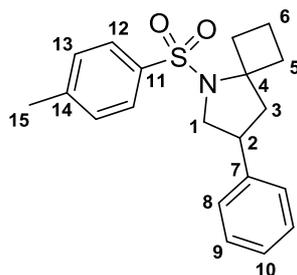
<i>Chemical formula</i>	C ₁₀ H ₁₀ Cl ₃ NO ₃ S
<i>M (g/mol)</i>	330.60
<i>R_f</i>	0.7 (petroleum ether/ethyl acetate 80/20; <i>p</i> -anisaldehyde revelator)
<i>Melting point (°C)</i>	56-57
<i>¹H NMR</i> (300 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.43-7.27 (m, 5H, H ₄ , H ₅ and H ₆), 4.88 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H, H ₇), 4.81 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H, H ₇), 3.87 (dd, <i>J</i> = 7.2, 4.7 Hz, 1H, H ₂), 3.09 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H, H ₁), 2.63 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H, H ₁)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 133.9 (C ₃), 129.0 (C ₆), 128.9 (C ₄ or C ₅), 126.6 (C ₅ or C ₄), 92.9 (C ₈), 79.8 (C ₇), 42.8 (C ₂), 37.6 (C ₁)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3018, 2971, 1606, 1499, 1461, 1446, 1365, 1317, 1293, 1270, 1233, 1196, 1180, 1144, 1114, 1095, 1043, 1008
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₀ H ₁₁ Cl ₃ NO ₃ S 329.9525, found 329.9523

2,2,2-trichloroethyl 3-phenyl-1-azaspiro[4.4]nonane-1-sulfonate (53)

Compound **53** was prepared according to the general procedure C from 0.3 mmol of compound **52**. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 100/0 to 98/2) as eluent gave the desired product (69 mg, **56%**) as a white solid.

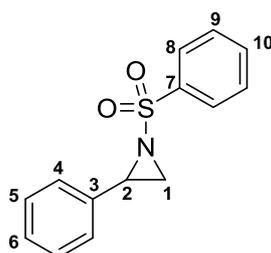
<i>Chemical formula</i>	$C_{16}H_{20}Cl_3NO_3S$
<i>M (g/mol)</i>	412.75
<i>R_f</i>	0.3 (petroleum ether/ethyl acetate 98/2; <i>p</i> -anisaldehyde revelator)
<i>Melting point (°C)</i>	103-104
<i>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)</i>	δ : 7.39-7.31 (m, 2H, H ₉), 7.31-7.21 (m, 3H, H ₈ and H ₁₀), 4.67 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H ₁₁), 4.63 (d, $J = 11.0$, 1H, H ₁₁), 4.06-3.98 (m, 1H, H ₁), 3.57-3.37 (m, 2H, H ₁ and H ₂), 2.67-2.54 (m, 1H, H ₅), 2.38-2.22 (m, 2H, H ₃ and H ₅), 2.04 (td, $J = 12.1, 1.3$ Hz, 1H, H ₃), 1.90-1.69 (m, 4H, H ₅ and H ₆), 1.64-1.51 (m, 2H, H ₆)
<i>¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)</i>	δ : 139.3 (C ₇), 128.9 (C ₉), 127.4 (C ₁₀), 127.2 (C ₈), 94.0 (C ₁₂), 77.7 (C ₁₁), 75.5 (C ₄), 56.3 (C ₁), 48.8 (C ₃), 41.3 (C ₂), 37.5 (C ₅), 37.2 (C ₅), 23.7 (C ₆), 23.5 (C ₆)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3032, 2958, 2920, 2884, 2851, 1603, 1497, 1476, 1456, 1433, 1364, 1323, 1312, 1281, 1252, 1214, 1195, 1170, 1140, 1118, 1077, 1067, 1033, 1010
<i>HRMS (ESI, m/z)</i>	[M+Cl] ⁻ calcd. for C ₁₆ H ₂₀ Cl ₄ NO ₃ S 445.9918, found 445.9908
<i>X-Ray structure</i>	



7-phenyl-5-tosyl-5-azaspiro[3.4]octane (54)

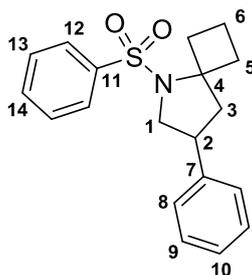
Compound **54** was prepared according to the general procedure C from 0.133 mmol of compound **50**. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (95/5) as eluent gave the desired product (30 mg, **66%**) as a white solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₂₀ H ₂₃ NO ₂ S
<i>M (g/mol)</i>	341.47
<i>R_f</i>	0.4 (petroleum ether/ethyl acetate 95/5)
<i>Melting point (°C)</i>	90-91
<i>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 7.74 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.5 Hz, 2H, H ₁₂), 7.33-7.21 (m, 5H, H ₉ , H ₁₀ and H ₁₃), 7.18 (br d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H, H ₈), 3.88 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H, H ₁), 3.39-3.26 (m, 2H, H ₂ and H ₅), 3.19 (ddd, <i>J</i> = 10.4, 8.9, 1.5 Hz, 1H, H ₁), 2.88 (q, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H, H ₅), 2.56 (dd, <i>J</i> = 12.2, 5.3 Hz, 1H, H ₃), 2.42 (s, 3H, H ₁₅), 2.04 (t, <i>J</i> = 12.2, 1H, H ₃), 2.00-1.94 (m, 1H, H ₅), 1.94-1.86 (m, 1H, H ₅), 1.81 (q, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H, H ₆), 1.68-1.54 (m, 1H, H ₆)
<i>¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 142.9 (C ₁₄), 139.9 (C ₇), 138.3 (C ₁₁), 129.7 (C ₁₂ or C ₁₃), 128.7 (C ₁₃ or C ₁₂), 127.2 (C ₈ or C ₉), 127.1 (C ₁₀), 127.0 (C ₉ or C ₈), 66.8 (C ₄), 55.6 (C ₁), 47.2 (C ₃), 40.5 (C ₂), 37.4 (C ₅), 34.5 (C ₅), 21.6 (C ₁₅), 14.4 (C ₆)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3032, 2956, 2920, 2863, 1594, 1492, 1479, 1423, 1398, 1336, 1301, 1285, 1256, 1206, 1192, 1148, 1108, 1090, 1080, 1072, 1060, 1017
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₂₀ H ₂₄ N ₂ OS 342.1528, found 342.1522

2-phenyl-1-(phenylsulfonyl)aziridine (55)

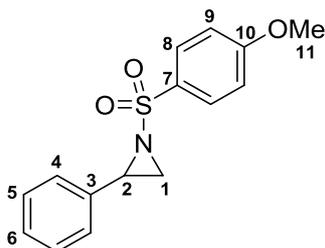
Compound **55** was prepared according to the general procedure A from 2.0 mmol of styrene. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 90/10 to 80/20) as eluent gave the desired product (375 mg, **72%**) as a colorless solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₄ H ₁₃ NO ₂ S
<i>M (g/mol)</i>	259.32
<i>R_f</i>	0.2 (petroleum ether/ethyl acetate 90/10; <i>p</i> -anisaldehyde revelator)
<i>Melting point (°C)</i>	76-77
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	δ: 8.04-7.95 (m, 2H, H ₈), 7.67-7.59 (m, 1H, H ₁₀), 7.58-7.50 (m, 2H, H ₉), 7.33-7.27 (m, 3H, H ₅ and H ₆), 7.25-7.17 (m, 2H, H ₄), 3.81 (dd, <i>J</i> = 7.2, 4.5 Hz, 1H, H ₂), 3.02 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H, H ₁), 2.42 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H, H ₁)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 138.1 (C ₇), 135.0 (C ₃), 133.8 (C ₁₀), 129.2 (C ₉), 128.7 (C ₆), 128.5 (C ₅), 128.0 (C ₈), 126.6 (C ₄), 41.2 (C ₂), 36.1 (C ₁)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3094, 3068, 3011, 1584, 1497, 1480, 1459, 1449, 1380, 1320, 1291, 1229, 1194, 1183, 1169, 1155, 1132, 1119, 1093, 1081, 1027, 1000
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₄ H ₁₄ NO ₂ S 260.0745, found 260.0741

7-phenyl-5-(phenylsulfonyl)-5-azaspiro[3.4]octane (56)

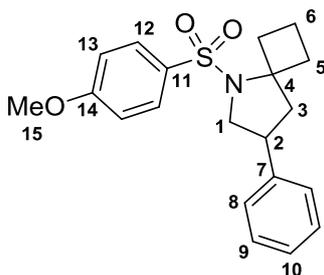
Compound **56** was prepared according to the general procedure C from 0.133 mmol of compound **55**. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (95/5) as eluent gave the desired product (28 mg, **65%**) as an off-white solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₉ H ₂₁ NO ₂ S
<i>M (g/mol)</i>	327.44
<i>R_f</i>	0.4 (petroleum ether/ethyl acetate 95/5)
<i>Melting point (°C)</i>	86-87
<i>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 7.86 (d, <i>J</i> = 7.6, 2H, H ₁₂), 7.59-7.47 (m, 3H, H ₁₃ and H ₁₄), 7.34-7.20 (m, 3H, H ₉ and H ₁₀), 7.18 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H, H ₈), 3.91 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H, H ₁), 3.41-3.27 (m, 2H, H ₂ and H ₅), 3.20 (t, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H, H ₁), 2.89 (q, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H, H ₅), 2.57 (dd, <i>J</i> = 12.1, 5.6 Hz, 1H, H ₃), 2.09-1.95 (m, 2H, H ₃ and H ₅), 1.95-1.87 (m, 1H, H ₅), 1.82 (q, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H, H ₆), 1.69-1.55 (m, 1H, H ₆)
<i>¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 141.2 (C ₁₁), 135.8 (C ₇), 132.7 (C ₁₄), 129.1 (C ₁₃), 128.7 (C ₉), 127.1 (C ₈ and C ₁₀), 126.9 (C ₁₂), 66.9 (C ₄), 55.7 (C ₁), 47.2 (C ₃), 40.5 (C ₂), 37.5 (C ₅), 34.4 (C ₅), 14.4 (C ₆)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3003, 2987, 2948, 2860, 1605, 1584, 1500, 1474, 1446, 1426, 1331, 1289, 1252, 1222, 1205, 1191, 1166, 1154, 1143, 1123, 1110, 1090, 1069, 1033, 1006
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₉ H ₂₂ NO ₂ S 328.1371, found 328.1363

1-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-2-phenylaziridine (57)

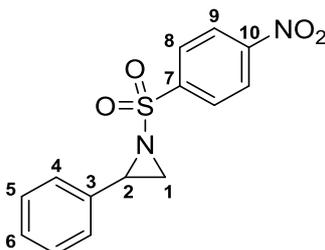
Compound **57** was prepared according to the general procedure A from 2.0 mmol of styrene. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (80/20) as eluent gave the desired product (329 mg, **57%**) as a yellow solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₅ H ₁₅ NO ₃ S
<i>M (g/mol)</i>	289.35
<i>R_f</i>	0.2 (petroleum ether/ethyl acetate 90/10; <i>p</i> -anisaldehyde revelator)
<i>Melting point (°C)</i>	83-84
<i>¹H NMR</i> (300 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.96-7.87 (m, 2H, H ₈), 7.33-7.26 (m, 3H, H ₅ and H ₆), 7.24-7.18 (m, 2H, H ₄), 7.03-6.96 (m, 2H, H ₉), 3.87 (s, 3H, H ₁₁), 3.75 (dd, <i>J</i> = 7.2, 4.5 Hz, 1H, H ₂), 2.97 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H, H ₁), 2.38 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H, H ₁)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 163.8 (C ₁₀), 135.2 (C ₃), 130.2 (C ₈), 129.4 (C ₇), 128.6 (C ₅), 128.4 (C ₆), 126.6 (C ₄), 114.4 (C ₉), 55.7 (C ₁₁), 41.1 (C ₂), 36.0 (C ₁)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3009, 1593, 1576, 1498, 1458, 1442, 1415, 1387, 1322, 1310, 1300, 1260, 1232, 1193, 1183, 1150, 1115, 1093, 1018
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₅ H ₁₆ NO ₃ S 290.0851, found 290.0847

5-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-7-phenyl-5-azaspiro[3.4]octane (58)

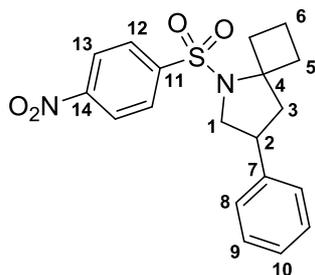
Compound **58** was prepared according to the general procedure C from 0.133 mmol of compound **57**. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (95/5) as eluent gave the desired product (28 mg, **60%**) as an off-white solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₂₀ H ₂₃ NO ₃ S
<i>M (g/mol)</i>	357.47
<i>R_f</i>	0.2 (petroleum ether/ethyl acetate 95/5)
<i>Melting point (°C)</i>	70-71
<i>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 7.79 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.8 Hz, 2H, H ₁₂), 7.34-7.20 (m, 3H, H ₉ and H ₁₀), 7.18 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H, H ₈), 6.96 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.8 Hz, 2H, H ₁₃), 3.89-3.81 (m, 1H, H ₁), 3.86 (s, 3H, H ₁₅), 3.38-3.26 (m, 2H, H ₂ and H ₅), 3.17 (td, <i>J</i> = 9.8, 1.5 Hz, 1H, H ₁), 2.87 (q, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H, H ₅), 2.56 (dd, <i>J</i> = 12.1, 5.8 Hz, 1H, H ₃), 2.03 (t, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H, H ₃), 2.00-1.86 (m, 2H, H ₅), 1.81 (q, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H, H ₆), 1.81 (sept, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H, H ₆)
<i>¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 162.5 (C ₁₄), 139.9 (C ₇), 133.0 (C ₁₁), 129.1 (C ₁₂), 128.7 (C ₉), 127.2 (C ₈), 127.1 (C ₁₀), 114.2 (C ₁₃), 66.8 (C ₄), 55.7 (C ₁₅), 55.6 (C ₁), 47.3 (C ₃), 40.4 (C ₂), 37.3 (C ₅), 34.5 (C ₅), 14.4 (C ₆)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3057, 3031, 2973, 2955, 2924, 2871, 2836, 1595, 1578, 1497, 1477, 1456, 1438, 1426, 1411, 1333, 1302, 1287, 1253, 1209, 1192, 1181, 1159, 1143, 1109, 1092, 1082, 1071, 1060, 1028
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₂₀ H ₂₄ NO ₃ S 358.1477, found 358.1473

1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-2-phenylaziridine (59)

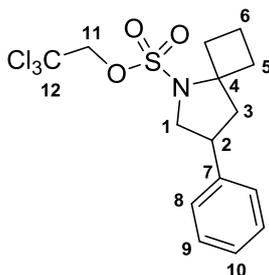
Compound **59** was prepared according to the general procedure A from 0.87 mmol of styrene. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 90/10 to 80/20) as eluent gave the desired product (203 mg, **77%**) as a yellow solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₄ S
<i>M (g/mol)</i>	304.32
<i>R_f</i>	0.4 (petroleum ether/ethyl acetate 80/20)
<i>Melting point (°C)</i>	137-138
<i>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 8.41-8.35 (m, 2H, H ₉), 8.23-8.16 (m, 2H, H ₈), 7.35-7.29 (m, 3H, H ₅ and H ₆), 7.24-7.18 (m, 2H, H ₄), 3.90 (dd, <i>J</i> = 7.3, 4.6 Hz, 1H, H ₂), 3.12 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H, H ₁), 2.51 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H, H ₁)
<i>¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 150.8 (C ₁₀), 144.0 (C ₇), 134.2 (C ₃), 129.3 (C ₈), 128.9 (C ₅ and C ₆), 126.5 (C ₄), 124.5 (C ₉), 42.0 (C ₂), 36.7 (C ₁)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3111, 2987, 2920, 1607, 1526, 1461, 1403, 1348, 1307, 1292, 1235, 1192, 1157, 1122, 1092
<i>HRMS (ESI, <i>m/z</i>)</i>	[M+Cl] ⁻ calcd. for C ₁₄ H ₁₂ ClN ₂ O ₄ S 339.0206, found 339.0203

1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-3-phenyl-1-azaspiro[4.4]nonane (60)

Compound **60** was prepared according to the general procedure C from 0.133 mmol of compound **59**. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (95/5) as eluent gave the desired product (34 mg, **69%**).

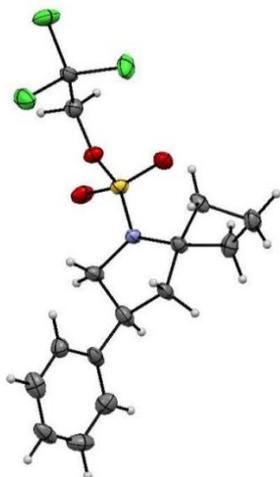
<i>Chemical formula</i>	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₄ S
<i>M (g/mol)</i>	372.44
<i>R_f</i>	0.3 (petroleum ether/ethyl acetate 95/5)
<i>Melting point (°C)</i>	123-124
<i>¹H NMR</i> (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 8.35 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H, H ₁₃), 8.04 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H, H ₁₂), 7.34-7.28 (m, 2H, H ₉), 7.26-7.22 (m, 1H, H ₁₀), 7.19-7.15 (m, 2H, H ₈), 3.95 (dd, <i>J</i> = 9.1, 7.4 Hz, 1H, H ₁), 3.40-3.31 (m, 1H, H ₂), 3.26 (q, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H, H ₅), 3.20 (dd, <i>J</i> = 10.3, 9.3 Hz, 1H, H ₁), 2.86 (q, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H, H ₅), 2.60 (dd, <i>J</i> = 12.2, 5.5 Hz, 1H, H ₃), 2.05 (t, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H, H ₃), 2.05-1.98 (m, 1H, H ₅), 1.95-1.89 (m, 1H, H ₅), 1.87 (qt, <i>J</i> = 10.3, 2.1 Hz, 1H, H ₆), 1.70-1.61 (m, 1H, H ₆)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 149.8 (C ₁₄), 147.0 (C ₁₁), 139.2 (C ₇), 128.8 (C ₉), 128.1 (C ₁₂), 127.4 (C ₁₀), 127.1 (C ₈), 124.5 (C ₁₃), 67.3 (C ₄), 55.9 (C ₁), 47.1 (C ₃), 40.5 (C ₂), 37.6 (C ₅), 34.3 (C ₅), 14.4 (C ₆)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3112, 3066, 2960, 2930, 2879, 1727, 1605, 1586, 1527, 1497, 1467, 1457, 1424, 1400, 1372, 1342, 1318, 1302, 1286, 1253, 1208, 1195, 1152, 1140, 1105, 1090, 1073, 1062, 1034, 1015
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₄ S 373.1222, found 373.1221

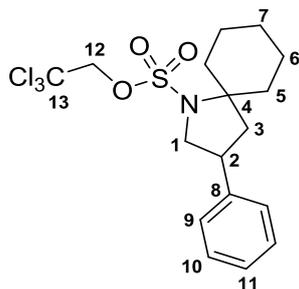
2,2,2-trichloroethyl 3-phenyl-1-azaspiro[3.4]octane-1-sulfonate (61)

Compound **61** was prepared according to the general procedure C from 0.3 mmol of compound **52**. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 100/0 to 98/2) as eluent gave the desired product (58 mg, **49%**) as a colorless solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₅ H ₁₈ Cl ₃ NO ₃ S
<i>M (g/mol)</i>	398.72
<i>R_f</i>	0.3 (petroleum ether/ethyl acetate 98/2; <i>p</i> -anisaldehyde revelator)
<i>Melting point (°C)</i>	81-82
<i>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 7.37-7.31 (m, 2H, H ₉), 7.29-7.23 (m, 3H, H ₈ and H ₁₀), 4.66 (s, 2H, H ₁₁), 3.97 (dd, <i>J</i> = 10.0, 7.2 Hz, 1H, H ₁), 3.50 (t, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H, H ₁), 3.43-3.32 (m, 1H, H ₂), 3.19 (q, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H, H ₅), 2.86 (q, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H, H ₅), 2.66 (dd, <i>J</i> = 12.2, 5.6 Hz, 1H, H ₃), 2.22 (t, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H, H ₃), 2.09-2.00 (m, 2H, H ₅), 1.87-1.77 (m, 1H, H ₆), 1.66 (sext, <i>J</i> = 9.7 Hz, 1H, H ₆)
<i>¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 139.1 (C ₇), 128.8 (C ₉), 127.3 (C ₁₀), 127.1 (C ₈), 93.8 (C ₁₂), 77.6 (C ₁₁), 67.3 (C ₄), 56.6 (C ₁), 46.9 (C ₃), 40.5 (C ₂), 35.6 (C ₅), 34.1 (C ₅), 14.0 (C ₆)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	2944, 2883, 1603, 1496, 1479, 1446, 1431, 1360, 1289, 1278, 1256, 1211, 1180, 1159, 1138, 1116, 1083, 1047, 1029
<i>HRMS (ESI, <i>m/z</i>)</i>	[M+Cl] ⁻ calcd. for C ₁₅ H ₁₈ Cl ₄ NO ₃ S 431.9762, found 431.9763

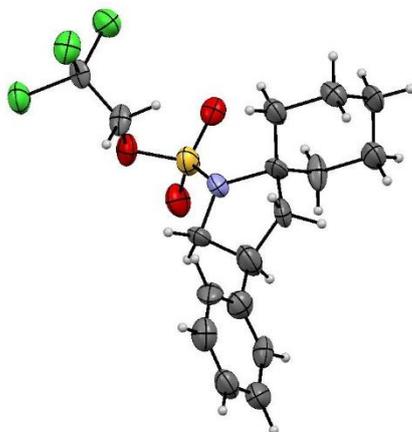
X-Ray structure

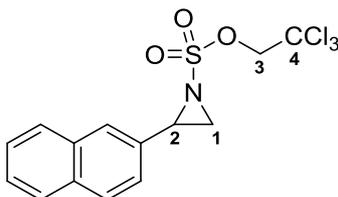


2,2,2-trichloroethyl 3-phenyl-1-azaspiro[4.5]decane-1-sulfonate (62)

Compound **62** was prepared according to the general procedure C from 0.3 mmol of compound **52**. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 100/0 to 98/2) as eluent gave the desired product (87 mg, **68%**) as a colorless solid.

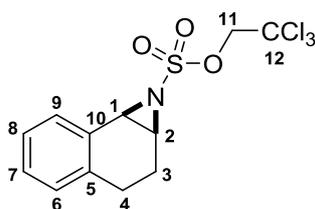
<i>Chemical formula</i>	C ₁₇ H ₂₂ Cl ₃ NO ₃ S
<i>M (g/mol)</i>	426.78
<i>R_f</i>	0.8 (petroleum ether/ethyl acetate 95/5; phosphomolybdic acid revelator)
<i>Melting point (°C)</i>	94-95
<i>¹H NMR</i> (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.38-7.31 (m, 2H, H ₁₀), 7.30-7.23 (m, 3H, H ₉ and H ₁₁), 4.65 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H, H ₁₂), 4.63 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H, H ₁₂), 4.02 (dd, <i>J</i> = 9.4, 6.9 Hz, 1H, H ₁), 3.50 (dd, <i>J</i> = 10.9, 9.4 Hz, 1H, H ₁), 3.47-3.38 (m, 1H, H ₂), 2.65 (dd, <i>J</i> = 12.6, 6.3 Hz, 1H, H ₃), 2.38 (td, <i>J</i> = 12.6, 3.6 Hz, 1H, H ₅), 2.17 (td, <i>J</i> = 13.4, 3.9 Hz, 1H, H ₅), 1.91-1.76 (m, 5H, H ₃ , H ₅ and H ₆), 1.64 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H, H ₇), 1.43-1.20 (m, 3H, H ₆ and H ₇)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 139.4 (C ₈), 128.9 (C ₁₀), 127.4 (C ₁₁), 127.2 (C ₉), 94.0 (C ₁₃), 77.7 (C ₁₂), 70.7 (C ₄), 55.9 (C ₁), 43.7 (C ₃), 41.0 (C ₂), 37.4 (C ₅), 34.6 (C ₅), 24.9 (C ₆), 24.3 (C ₇)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	2931, 2861, 1603, 1496, 1476, 1454, 1371, 1346, 1306, 1281, 1259, 1222, 1177, 1159, 1142, 1082, 1061, 1035, 1014
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₇ H ₂₃ Cl ₃ NO ₃ S 426.0464, found 426.0460
<i>X-Ray structure</i>	



2,2,2-trichloroethyl 2-(naphthalen-2-yl)aziridine-1-sulfonate (71)

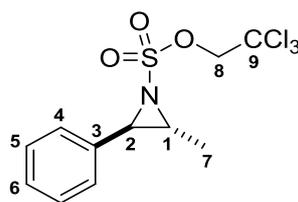
Compound **71** was prepared according to the general procedure B from 3.73 mmol of 2-vinylnaphthalene. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 95/5 to 80/20) as eluent gave the desired product (696 mg, **49%**) as a white solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₄ H ₁₂ Cl ₃ NO ₃ S
<i>M (g/mol)</i>	380.66
<i>R_f</i>	0.6 (petroleum ether/ethyl acetate 80/20)
<i>Melting point (°C)</i>	103-104
<i>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 7.88-7.80 (m, 4H, H _{Ar}), 7.56-7.50 (m, 2H, H _{Ar}), 7.34 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.7 Hz, 1H, H _{Ar}), 4.90 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H, H ₃), 4.84 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H, H ₃), 4.04 (dd, <i>J</i> = 7.3, 4.8 Hz, 1H, H ₂), 3.16 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H, H ₁), 2.74 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H, H ₁)
<i>¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 133.5 (C _{Ar}), 133.1 (C _{Ar}), 131.3 (C _{Ar}), 128.9 (C _{Ar}), 128.0 (C _{Ar}), 127.9 (C _{Ar}), 126.9 (C _{Ar}), 126.8 (C _{Ar}), 126.7 (C _{Ar}), 123.4 (C _{Ar}), 93.0 (C ₄), 79.8 (C ₃), 43.2 (C ₂), 37.6 (C ₁)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3066, 2957, 1600, 1510, 1473, 1455, 1397, 1363, 1334, 1271, 1228, 1209, 1179, 1162, 1138, 1128, 1090, 1046, 1002
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₄ H ₁₃ Cl ₃ NO ₃ S 379.9682, found 379.9675

2,2,2-trichloroethyl 1a,2,3,7b-tetrahydro-1H-naphtho[1,2-b]azirine-1-sulfonate (72)

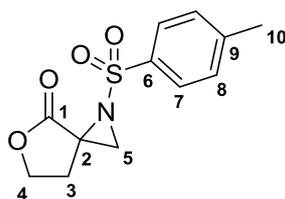
Compound **72** was prepared according to the general procedure B from 2.0 mmol of 1,2-dihydronaphthalene. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 95/5 to 80/20) as eluent gave the desired product (275 mg, **39%**) as a white solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₂ H ₁₂ Cl ₃ NO ₃ S
<i>M (g/mol)</i>	356.64
<i>R_f</i>	0.4 (petroleum ether/ethyl acetate 90/10; <i>p</i> -anisaldehyde revelator)
<i>Melting point (°C)</i>	93-94
<i>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 7.42 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H, H ₉), 7.29 (td, <i>J</i> = 7.4, 1.3 Hz, 1H, H ₇), 7.23 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H, H ₈), 7.12 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H, H ₆), 4.77 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H, H ₁₁), 4.72 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H, H ₁₁), 3.90 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H, H ₁), 3.68 (br d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H, H ₂), 2.81 (ddd, <i>J</i> = 15.4, 13.2, 6.7 Hz, 1H, H ₄), 2.65 (dd, <i>J</i> = 15.4, 5.7 Hz, 1H, H ₄), 2.45 (ddt, <i>J</i> = 14.5, 6.9, 2.2 Hz, 1H, H ₃), 1.82-1.73 (m, 1H, H ₃)
<i>¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 136.4 (C ₁₀), 130.0 (C ₉), 129.1 (C ₇), 129.0 (C ₅), 128.8 (C ₆), 126.7 (C ₈), 93.1 (C ₁₂), 79.6 (C ₁₁), 44.1 (C ₂), 43.8 (C ₁), 24.7 (C ₄), 20.1 (C ₃)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3025, 2953, 1493, 1461, 1439, 1382, 1360, 1275, 1263, 1233, 1197, 1174, 1086, 1061, 1038, 1004
<i>HRMS (ESI, <i>m/z</i>)</i>	[M+Cl] ⁻ calcd. for C ₁₂ H ₁₂ Cl ₄ NO ₃ S 389.9292, found 389.9285

2,2,2-trichloroethyl 2-methyl-3-phenylaziridine-1-sulfonate (73)

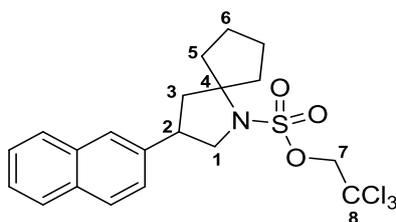
Compound **73** was prepared according to the general procedure B from 1.55 mmol of *trans*- β -methylstyrene. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (90/10) as eluent gave the desired product (506 mg, **95%**) as a white solid.

<i>Chemical formula</i>	$C_{11}H_{12}Cl_3NO_3S$
<i>M (g/mol)</i>	344.63
<i>R_f</i>	0.5 (petroleum ether/ethyl acetate 90/10; <i>p</i> -anisaldehyde revelator)
<i>Melting point (°C)</i>	72-73
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ : 7.40-7.32 (m, 3H, H ₅ and H ₆), 7.30-7.26 (m, 2H, H ₄), 4.80 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H, H ₈), 4.77 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H, H ₈), 3.79 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H, H ₂), 3.08-3.01 (qd, <i>J</i> = 6.0, 4.4 Hz, 1H, H ₁), 1.78 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H, H ₇)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	δ : 134.3 (C ₃), 128.9 (C ₆), 128.8 (C ₅), 126.6 (C ₄), 93.0 (C ₉), 79.6 (C ₈), 50.9 (C ₂), 48.6 (C ₁), 13.7 (C ₇)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	2948, 1500, 1461, 1436, 1417, 1378, 1366, 1343, 1291, 1244, 1206, 1174, 1130, 1089, 1077, 1065, 1042, 1012
<i>HRMS (ESI, m/z)</i>	[M+Cl] ⁻ calcd. for C ₁₁ H ₁₂ Cl ₄ NO ₃ S 377.9292, found 377.9293

1-tosyl-5-oxa-1-azaspiro[2.4]heptan-4-one (78)

To a stirred suspension of α -methylene- γ -butyrolactone (2.0 mmol, 1 equiv) in dry acetonitrile (0.66 M) were added 4Å molecular sieves and $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (0.15 equiv). PhINTs (1.2 equiv) was then added portionwise at 0 °C. After complete addition, the reaction mixture was stirred at room temperature for 18h, and then concentrated under reduced pressure. Crude residue was diluted with ethyl acetate and filtered through a short pad of silica. The filtrate was concentrated *in vacuo* to afford a crude residue which was purified on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 70/30 to 60/40) as eluent to give the desired product (320 mg, **60%**) as a white solid.

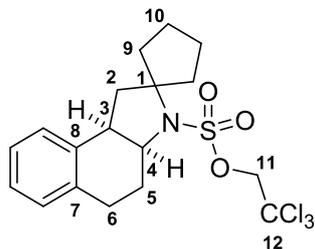
<i>Chemical formula</i>	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$
<i>M (g/mol)</i>	267.30
<i>R_f</i>	0.5 (petroleum ether/ethyl acetate 50/50)
<i>Melting point (°C)</i>	108-109
<i>¹H NMR</i> (300 MHz, CDCl_3)	δ : 7.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H ₇), 7.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H ₈), 4.60 (td, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 1H, H ₄), 4.50 (ddd, $J = 9.1, 7.8, 6.8$ Hz, 1H, H ₄), 3.22 (ddd, $J = 14.4, 8.6, 6.9$ Hz, 1H, H ₃), 2.96 (s, 1H, H ₅), 2.78 (ddd, $J = 14.4, 7.9, 5.6$ Hz, 1H, H ₃), 2.66 (s, 1H, H ₅), 2.45 (s, 3H, H ₁₀)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, CDCl_3)	δ : 179.3 (C ₁), 145.4 (C ₉), 135.5 (C ₆), 130.0 (C ₈), 128.1 (C ₇), 66.2 (C ₄), 44.8 (C ₂), 37.5 (C ₅), 24.7 (C ₃), 21.8 (C ₁₀)
<i>IR (Neat, cm^{-1})</i>	3001, 1770, 1597, 1485, 1455, 1397, 1348, 1322, 1310, 1290, 1229, 1205, 1185, 1161, 1137, 1120, 1089, 1067, 1018
<i>HRMS (ESI⁺, m/z)</i>	$[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{S}$ 268.0644, found 268.0639

2,2,2-trichloroethyl 3-(naphthalen-2-yl)-1-azaspiro[4.4]nonane-1-sulfonate (83)

Compound **83** was prepared according to the general procedure C from 0.3 mmol of compound **71**. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 100/0 to 98/2) as eluent gave the desired product (87 mg, **62%**) as a white solid.

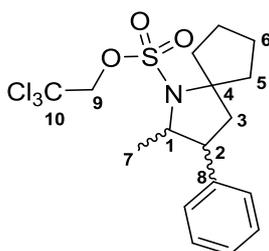
<i>Chemical formula</i>	C ₂₀ H ₂₂ Cl ₃ NO ₃ S
<i>M (g/mol)</i>	462.81
<i>R_f</i>	0.6 (petroleum ether/ethyl acetate 90/10; <i>p</i> -anisaldehyde revelator)
<i>Melting point (°C)</i>	103-104
<i>¹H NMR</i> (300 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.87-7.79 (m, 3H, H _{Ar}), 7.69 (s, 1H, H _{Ar}), 7.54-7.44 (m, 2H, H _{Ar}), 7.37 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.8 Hz, 1H, H _{Ar}), 4.69 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H, H ₇), 4.66 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H, H ₇), 4.18-4.03 (m, 1H, H ₁), 3.72-3.54 (m, 2H, H ₁ and H ₂), 2.72-2.56 (m, 1H, H ₅), 2.47-2.25 (m, 2H, H ₃ and H ₅), 2.22-2.09 (m, 1H, H ₃), 1.99-1.46 (m, 6H, H ₅ and H ₆)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 136.6 (C _{Ar}), 133.5 (C _{Ar}), 132.6 (C _{Ar}), 128.6 (C _{Ar}), 127.75 (C _{Ar}), 127.70 (C _{Ar}), 126.5 (C _{Ar}), 126.0 (C _{Ar}), 125.7 (C _{Ar}), 125.3 (C _{Ar}), 94.0 (C ₈), 77.7 (C ₇), 75.6 (C ₄), 56.2 (C ₁), 48.7 (C ₃), 41.4 (C ₂), 37.5 (C ₅), 37.2 (C ₅), 23.7 (C ₆), 23.5 (C ₆)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3058, 2976, 2953, 2873, 1601, 1511, 1475, 1454, 1381, 1359, 1324, 1312, 1257, 1250, 1211, 1186, 1167, 1140, 1121, 1092, 1072, 1046, 1012, 1000
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₂₀ H ₂₃ Cl ₃ NO ₃ S 462.0464, found 462.0457

2,2,2-trichloroethyl 3a,4,5,9b-tetrahydrospiro[benzo[e]indole-1,1'-cyclopentane]-3(2H)-sulfonate (84)



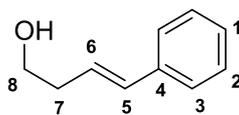
Compound **84** was prepared according to the general procedure C from 0.3 mmol of compound **72**. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 100/0 to 98/2) as eluent gave mainly (>90/10) the *cis* product (91 mg, **69%**) as a white solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₈ H ₂₂ Cl ₃ NO ₃ S
<i>M (g/mol)</i>	438.79
<i>R_f</i>	0.7 (petroleum ether/ethyl acetate 90/10; <i>p</i> -anisaldehyde revelator)
<i>Melting point (°C)</i>	102-103
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	<u>Major diastereomer</u> δ : 7.26-7.12 (m, 3H, H _{Ar}), 7.11-7.04 (m, 1H, H _{Ar}), 4.67 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H, H ₁₁), 4.63 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H, H ₁₁), 3.48 (td, <i>J</i> = 11.2, 3.3 Hz, 1H, H ₄), 3.19-2.89 (m, 3H, H ₃ and H ₉), 2.89-2.77 (m, 1H, H ₉), 2.77-2.63 (m, 1H, H ₅), 2.51 (dd, <i>J</i> = 11.8, 5.7 Hz, 1H, H ₂), 2.29-2.13 (m, 1H, H ₆), 2.03-1.47 (m, 8H, H ₂ , H ₅ , H ₆ , H ₉ and H ₁₀)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	<u>Major diastereomer</u> δ : 136.7 (C ₇), 135.9 (C ₈), 128.5 (C _{Ar}), 126.9 (C _{Ar}), 125.9 (C _{Ar}), 125.1 (C _{Ar}), 93.9 (C ₁₂), 77.9 (C ₁), 77.4 (C ₁₁), 64.9 (C ₄), 44.2 (C ₃), 43.8 (C ₂), 39.2 (C ₆), 37.3 (C ₅), 28.5 (C ₉), 23.8 (C ₁₀), 22.8 (C ₁₀)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	2971, 2873, 1493, 1451, 1386, 1378, 1322, 1278, 1172, 1111, 1071, 1045, 1007
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₈ H ₂₃ Cl ₃ NO ₃ S 438.0464, found 438.0447

2,2,2-trichloroethyl 2-methyl-3-phenyl-1-azaspiro[4.4]nonane-1-sulfonate (85)

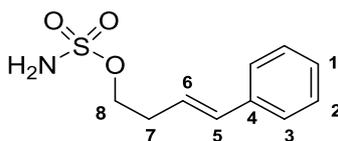
Compound **85** was prepared according to the general procedure C from 0.3 mmol of compound **73**. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 100/0 to 98/2) as eluent gave the desired product (90 mg, **70%**) as a 6:4 mixture of unseparable diastereomers (yellow oil).

<i>Chemical formula</i>	C ₁₇ H ₂₂ Cl ₃ NO ₃ S
<i>M (g/mol)</i>	426.78
<i>R_f</i>	0.3 (petroleum ether/ethyl acetate 98/2; <i>p</i> -anisaldehyde revelator)
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.39-7.22 (m, 3.8H, H _{Ar}), 7.21-7.14 (m, 1.2H, H _{Ar}), 4.67 (s, 0.8H, H _{9a}), 4.66 (s, 1.2H, H _{9b}), 4.33 (quint, <i>J</i> = 6.9 Hz, 0.6H, H _{1b}), 4.05 (dq, <i>J</i> = 8.1, 6.2 Hz, 0.4H, H _{1a}), 3.65 (ddd, <i>J</i> = 13.5, 7.4, 5.6 Hz, 0.6H, H _{2b}), 3.01 (ddd, <i>J</i> = 11.2, 8.1, 6.6 Hz, 0.4H, H _{2a}), 2.75-2.64 (m, 0.4H, H _{5a}), 2.64-2.51 (m, 0.6H, H _{5b}), 2.47-2.07 (m, 3H, H ₃ and H ₅), 1.94-1.48 (m, 6H, H ₅ and H ₆), 1.43 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1.2H, H _{7a}), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1.8H, H _{7b})
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 140.5 (C _{8a}), 137.6 (C _{8b}), 128.9 (C _{Ar}), 128.6 (C _{Ar}), 128.1 (C _{Ar}), 127.7 (C _{Ar}), 127.3 (C _{Ar}), 127.2 (C _{Ar}), 94.1 (C ₁₀), 77.4 (C _{9a} or C _{9b}), 77.3 (C _{9b} or C _{9a}), 76.1 (C _{4a}), 74.6 (C _{4b}), 66.1 (C _{1a}), 61.9 (C _{1b}), 50.7 (C _{2a}), 48.2 (C _{3a}), 44.7 (C _{2b}), 42.1 (C _{3b}), 39.4 (C _{5a}), 38.9 (C _{5b}), 36.3 (C _{5b}), 36.0 (C _{5a}), 23.7 (C _{6a}), 23.3 (C _{6b}), 21.3 (C _{7a}), 16.2 (C _{7b})
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	2960, 2876, 1603, 1498, 1452, 1363, 1327, 1250, 1181, 1111, 1074, 1046, 1000
<i>HRMS (ESI, <i>m/z</i>)</i>	[M+Cl] ⁻ calcd. for C ₁₇ H ₂₂ Cl ₄ NO ₃ S 460.0075, found 460.0054

(E)-4-phenylbut-3-en-1-ol (88)

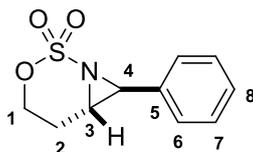
(E)-styryl acetic acid (12.4 mmol, 1 equiv) in MTBE (100 mL) was added to a suspension of LiAlH_4 (1.2 equiv) in MTBE (15 mL) at 0 °C. The reaction was stirred for 5 hours at 0 °C and quenched by addition of a sodium hydroxide solution (5 M) at 0 °C. The white solid was filtered off. The filtrate was washed with water, dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum at room temperature to yield colorless oil (1.68 g, **92%**).

<i>Chemical formula</i>	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}$
<i>M (g/mol)</i>	148.20
<i>R_f</i>	0.4 (petroleum ether/ethyl acetate 6/4; KMnO_4 revelator)
<i>¹H NMR</i> (300 MHz, CDCl_3)	δ : 7.31-7.10 (m, 5H, H ₁ , H ₂ and H ₃), 6.42 (br dt, 1H, $J = 15.9, 1.5$ Hz, H ₅), 6.13 (dt, 1H, $J = 15.9, 7.1$ Hz, H ₆), 3.68 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz, H ₈), 2.41 (br qd, 2H, $J = 6.6, 1.5$ Hz, H ₇)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, CDCl_3)	δ : 137.3 (C ₄), 132.8 (C ₅), 128.5 (C ₃ and C ₂), 127.3 (C ₁), 126.3 (C ₆), 62.0 (C ₈), 36.4 (C ₇)
<i>IR (Neat, cm^{-1})</i>	3342, 3060, 3026, 2931, 1737, 1493, 1448, 1045

(E)-4-phenylbut-3-enyl sulfamate (89)

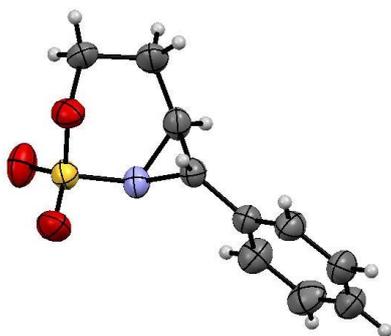
Formic acid (1.5 equiv) was slowly added to chlorosulfonyl isocyanate (1.5 equiv) at 0 °C under an argon atmosphere. The solution was stirred overnight at room temperature and the resulting white solid was cooled down at 0 °C and dissolved in dry DMA (2 M for isocyanate). Then the alcohol **88** in DMA (10.3 mmol, 2.5 M in alcohol) was added to the solution. The reaction mixture was stirred for 5 h before being quenched with brine and EtOAc. The resulting solution was then poured to an EtOAc/H₂O mixture. The aqueous layer was extracted with EtOAc three times. Organic layers were combined, washed with water twice, dried over MgSO₄ and concentrated. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (70/30) as eluent gave sulfamate **89** (1.73 g, **74%**) as a white solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₀ H ₁₃ NO ₃ S
<i>M (g/mol)</i>	227.28
<i>R_f</i>	0.2 (petroleum ether/ethyl acetate 6/4; ninhydrin revelator)
<i>Melting point (°C)</i>	92-93
<i>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)</i>	7.42-7.14 (m, 5H, H ₁ , H ₂ and H ₃), 6.51 (dt, 1H, <i>J</i> = 16.0, 1.4 Hz, H ₅), 6.17 (dt, 1H, <i>J</i> = 16.0, 6.8 Hz, H ₆), 4.84 (br s, 2H, NH ₂), 4.31 (t, 2H, <i>J</i> = 6.8 Hz, H ₈), 2.66 (qd, 1H, <i>J</i> = 6.8, 1.4 Hz, H ₇)
<i>¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)</i>	137.0 (C ₄), 133.5 (C ₅), 128.7 (C _{Ar}), 127.7 (C _{Ar}), 126.3 (C _{Ar}), 124.1 (C ₆), 70.7 (C ₈), 32.6 (C ₇)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3402, 3312, 1534, 1345, 1170
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+Na] ⁺ calcd. for C ₁₀ H ₁₃ NO ₃ SNa 250.0514, found 250.0509

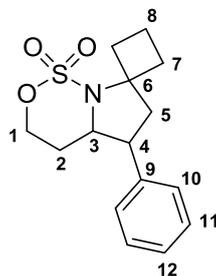
(6*R,7*R**)-7-phenyl-3-oxa-2-thia-1-azabicyclo[4.1.0]heptane-2,2-dioxyde (90)**

Cu(MeCN)₄PF₆ (5 mol%) was dissolved in MeCN (0.03 M in catalyst) with 4Å MS and stirred for 30 min at room temperature. Then PhIO (1.5 equiv) and the sulfamate **89** (7.55 mmol, 1 equiv) in MeCN (0.5 M for sulfamate) were added. The reaction was stirred for 48 h and filtered through a pad of Celite®. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 90/5 to 80/20) as eluent gave the desired aziridine **90** (1.14 g, **67%**) as a colorless solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₀ H ₁₁ NO ₃ S
<i>M (g/mol)</i>	225.26
<i>R_f</i>	0.3 (petroleum ether/ethyl acetate 6/4; ninhydrin revelator)
<i>Melting point (°C)</i>	94-95
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	7.32-7.19 (m, 5H, H ₆ , H ₇ and H ₈), 4.70 (dt, 1H, <i>J</i> = 11.6, 6.8 Hz, H ₁), 4.46 (dt, 1H, <i>J</i> = 11.6, 6.8 Hz, H ₁), 3.80 (d, 1H, <i>J</i> = 4.4 Hz, H ₄), 3.18 (dq, 1H, <i>J</i> = 4.4, 3.2 Hz, H ₃), 2.39 (m, 2H, H ₂)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	134.2 (C ₅), 128.8 (C ₆ and C ₇), 126.3 (C ₈), 68.8 (C ₁), 50.4 (C ₃), 47.8 (C ₄), 18.8 (C ₂)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	2985, 1497, 1373, 1357, 1243, 1180, 1054
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+Na] ⁺ calcd. for C ₁₀ H ₁₁ NO ₃ SNa 248.0357, found 248.0337
<i>X-Ray structure</i>	



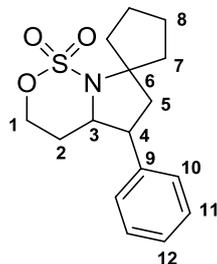
5'-phenyltetrahydro-3'H-spiro[cyclobutane-1,7'-pyrrolo[1,2-c][1,2,3]oxathiazine]-1',1'-dioxide
(91)



Compound **91** was prepared according to the general procedure C from 0.3 mmol of compound **90**. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 98/2 to 95/5) as eluent gave the desired product (30 mg, **34%**) as a 8:2 mixture of unseparable diastereomers *trans/cis* (colorless oil).

Chemical formula	C ₁₅ H ₁₉ NO ₃ S
M (g/mol)	293.38
R _f	0.4 (petroleum ether/ethyl acetate 90/10; phosphomolybdic acid revelator)
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	<u>Major diastereomer (trans)</u> δ: 7.35 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H, H ₁₁), 7.29 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H, H ₁₂), 7.26-7.20 (m, 2H, H ₁₀), 4.64-4.57 (m, 1H, H ₁), 4.46 (dt, <i>J</i> = 11.7, 2.9 Hz, 1H, H ₁), 3.83-3.75 (m, 1H, H ₃), 3.18 (q, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H, H ₇), 2.92 (ddd, <i>J</i> = 11.7, 9.0, 7.1 Hz, 1H, H ₄), 2.83 (q, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H, H ₇), 2.60 (dd, <i>J</i> = 12.7, 7.0 Hz, 1H, H ₅), 2.17 (q, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H, H ₅ and H ₇), 2.05-1.98 (m, 1H, H ₇), 1.88-1.78 (m, 3H, H ₂ and H ₈), 1.78-1.53 (m, 1H, H ₈)
¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃)	<u>Major diastereomer (trans)</u> δ: 139.2 (C ₉), 129.0 (C ₁₁), 127.6 (C ₁₂), 127.5 (C ₁₀), 72.1 (C ₁), 67.1 (C ₃), 66.4 (C ₆), 49.5 (C ₄), 46.9 (C ₅), 36.7 (C ₇), 35.8 (C ₇), 30.0 (C ₂), 14.0 (C ₈)
IR (Neat, cm ⁻¹)	2939, 1603, 1496, 1456, 1428, 1353, 1258, 1171, 1143, 1090, 1055, 1017, 1000
HRMS (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₅ H ₂₀ NO ₃ S 294.1164, found 294.1166

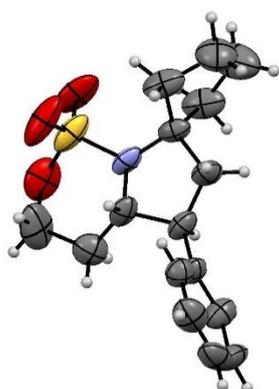
5'-phenyltetrahydro-3'H-spiro[cyclopentane-1,7'-pyrrolo[1,2-c][1,2,3]oxathiazine]-1',1'-dioxide (92)



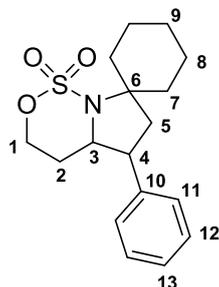
Compound **92** was prepared according to the general procedure C from 0.3 mmol of compound **90**. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 98/2 to 95/5) as eluent gave the desired product (35 mg, **38%**) as a 75:25 mixture of unseparable diastereomers *trans/cis* (white solid).

Chemical formula	C ₁₆ H ₂₁ NO ₃ S
M (g/mol)	307.41
R _f	0.3 (petroleum ether/ethyl acetate 95/5; phosphomolybdic acid revelator)
Melting point (°C)	97-98
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	<u>Major diastereomer (trans)</u> δ : 7.38-7.31 (m, 2H, H ₁₁), 7.31-7.26 (m, 1H, H ₁₂), 7.26-7.23 (m, 2H, H ₁₀), 4.60 (td, $J = 11.7, 3.5$ Hz, 1H, H ₁), 4.49-4.39 (m, 1H, H ₁), 3.80 (td, $J = 10.0, 4.1$ Hz, 1H, H ₃), 2.95 (ddd, $J = 11.7, 9.5, 6.8$ Hz, 1H, H ₄), 2.55 (dt, $J = 12.8, 8.5$ Hz, 1H, H ₇), 2.29 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H, H ₇), 2.26-2.17 (m, 1H, H ₅), 1.97-1.57 (m, 8H, H ₂ , H ₅ , H ₇ and H ₈), 1.53-1.44 (m, 1H, H ₈)
¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃)	<u>Major diastereomer (trans)</u> δ : 138.8 (C ₉), 129.0 (C ₁₁), 127.7 (C ₁₂), 127.6 (C ₁₀), 74.3 (C ₆), 72.0 (C ₁), 66.6 (C ₃), 50.2 (C ₄), 47.9 (C ₅), 39.0 (C ₇), 37.5 (C ₇), 30.2 (C ₂), 23.6 (C ₈), 23.0 (C ₈)
IR (Neat, cm ⁻¹)	2958, 2874, 1603, 1497, 1455, 1427, 1352, 1260, 1242, 1165, 1140, 1107, 1084, 1060, 1005
HRMS (ESI ⁺ , m/z)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₆ H ₂₂ NO ₃ S 308.1320, found 308.1327

X-Ray structure



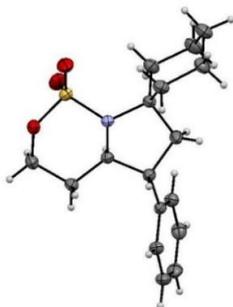
5'-phenyltetrahydro-3'H-spiro[cyclohexane-1,7'-pyrrolo[1,2-c][1,2,3]oxathiazine]-1',1'-dioxide
(**93**)

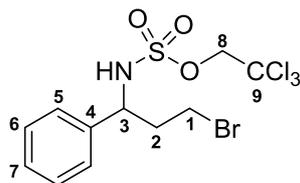


Compound **93** was prepared according to the general procedure C from 0.3 mmol of compound **90**. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 98/2 to 95/5) as eluent gave the desired product (27 mg, **28%**) as a 8:2 mixture of unseparable diastereomers *trans/cis* (white solid).

Chemical formula	C ₁₇ H ₂₃ NO ₃ S
<i>M</i> (g/mol)	321.44
<i>R_f</i>	0.3 (petroleum ether/ethyl acetate 95/5; phosphomolybdic acid revelator)
Melting point (°C)	164-165
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	<u>Major diastereomer (trans)</u> δ : 7.35 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H, H ₁₂), 7.29 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H, H ₁₃), 7.26-7.23 (m, 2H, H ₁₁), 4.57 (td, <i>J</i> = 11.6, 4.0 Hz, 1H, H ₁), 4.43 (ddd, <i>J</i> = 11.6, 4.7, 2.0 Hz, 1H, H ₁), 3.75 (td, <i>J</i> = 10.1, 4.0 Hz, 1H, H ₃), 2.91 (ddd, <i>J</i> = 12.3, 10.1, 7.2 Hz, 1H, H ₄), 2.42 (dd, <i>J</i> = 12.7, 7.2 Hz, 1H, H ₅), 2.28 (td, <i>J</i> = 12.7, 3.7 Hz, 1H, H ₇), 2.17 (td, <i>J</i> = 13.2, 4.9 Hz, 1H, H ₇), 1.99 (br d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H, H ₇), 1.88-1.73 (m, 5H, H ₂ , H ₅ , H ₈ and H ₉), 1.69 (br d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H, H ₇), 1.64-1.58 (m, 1H, H ₈), 1.37-1.21 (m, 3H, H ₈)
¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃)	<u>Major diastereomer (trans)</u> δ : 138.6 (C ₁₀), 129.0 (C ₁₂), 127.72 (C ₁₃), 127.66 (C ₁₁), 71.7 (C ₁), 69.6 (C ₆), 65.8 (C ₃), 50.2 (C ₄), 42.7 (C ₅), 37.6 (C ₇), 36.8 (C ₇), 30.4 (C ₂), 25.1 (C ₈), 25.0 (C ₈), 24.1 (C ₉)
IR (Neat, cm ⁻¹)	2929, 2861, 1602, 1497, 1451, 1362, 1348, 1335, 1311, 1259, 1238, 1167, 1128, 1107, 1076, 1052, 1022, 1007
HRMS (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₇ H ₂₄ NO ₃ S 322.1477, found 322.1491

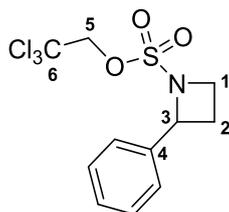
X-Ray structure



2,2,2-trichloroethyl (3-bromo-1-phenylprop-1-yl)sulfamate (95)

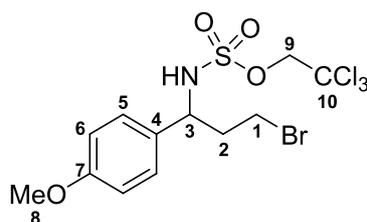
$\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (2 mol%) and 1-bromo-3-phenylpropane (1.2 mmol, 1 equiv) were added to a solution of TcesNH_2 (1 equiv) in C_6H_6 (0.3 M). $\text{PhI}(\text{O}_2\text{C}t\text{Bu})_2$ (2 equiv) in solution in C_6H_6 (0.83 M) was slowly added via syringe pump over 3 h. Following the transfer of the oxidant, the solution was stirred at room temperature for 2 h. Dichloromethane and a saturated aqueous solution of thiourea were then added and the mixture was stirred vigorously for 30 min. The organic phase was collected and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were washed with a $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ buffer (0.1 M, pH=7), dried over MgSO_4 , and concentrated under reduced pressure. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 95/5 to 85/15) as eluent gave the desired product **95** (169 mg, **33%**) as a white solid.

<i>Chemical formula</i>	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrCl}_3\text{NO}_3\text{S}$
<i>M (g/mol)</i>	425.54
<i>R_f</i>	0.2 (petroleum ether/ethyl acetate 90/10; <i>p</i> -anisaldehyde revelator)
<i>Melting point (°C)</i>	81-82
<i>¹H NMR</i> (500 MHz, CDCl_3)	δ : 7.43-7.38 (m, 2H, H_6), 7.38-7.31 (m, 3H, H_5 and H_7), 5.24 (br d, $J = 7.5$ Hz, 1H, NH), 4.78 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_3), 4.40 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H_8), 4.36 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H_8), 3.41 (dt, $J = 10.3, 6.3$ Hz, 1H, H_1), 3.21 (ddd, $J = 10.3, 7.7, 6.3$ Hz, 1H, H_1), 2.54 (d quint, $J = 7.7, 7.0$ Hz, 1H, H_2), 2.35 (d quint, $J = 7.7, 7.0$ Hz, 1H, H_2)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, CDCl_3)	δ : 139.0 (C_4), 129.4 (C_6), 128.9 (C_7), 126.8 (C_5), 93.2 (C_9), 78.2 (C_8), 58.0 (C_3), 39.4 (C_2), 28.8 (C_1)
<i>IR (Neat, cm^{-1})</i>	3317, 3031, 2948, 1494, 1456, 1446, 1413, 1363, 1354, 1332, 1272, 1256, 1210, 1173, 1151, 1074, 1046, 1016
<i>HRMS (ESI, m/z)</i>	$[\text{M}-\text{H}]^-$ calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrCl}_3\text{NO}_3\text{S}$ 421.8787, found 421.8804

2,2,2-trichloroethyl 2-phenylazetidine-1-sulfonate (96)

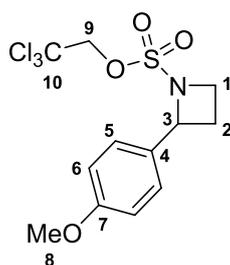
To a 0.13 M solution of sulfamate **95** (0.2 mmol, 1 equiv) in acetonitrile was added trimethylamine (1.3 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature (20 °C) during 18 h and, then, it was concentrated under reduced pressure. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 98/2 to 90/10) as eluent gave the desired product **96** (44 mg, **64%**) as a colorless oil.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₁ H ₁₂ Cl ₃ NO ₃ S
<i>M (g/mol)</i>	344.63
<i>R_f</i>	0.4 (petroleum ether/ethyl acetate 90/10; KMnO ₄ revelator)
<i>¹H NMR</i> (300 MHz, CD ₂ Cl ₂)	δ: 7.51-7.28 (m, 5H, H _{Ar}), 5.38 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H, H ₃), 4.56 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H, H ₅), 4.48 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H, H ₅), 4.22 (td, <i>J</i> = 8.9, 7.6 Hz, 1H, H ₁), 3.93 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 7.9, 4.0 Hz, 1H, H ₁), 2.63 (dtd, <i>J</i> = 11.3, 8.9, 4.0 Hz, 1H, H ₂), 2.39 (dtd, <i>J</i> = 11.3, 8.9, 7.9 Hz, 1H, H ₂)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, CD ₂ Cl ₂)	δ: 140.1 (C ₄), 129.1 (C _{Ar}), 129.0 (C _{Ar}), 127.0 (C _{Ar}), 93.9 (C ₆), 76.4 (C ₅), 67.8 (C ₃), 49.3 (C ₁), 25.9 (C ₂)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	2969, 2898, 1495, 1476, 1456, 1366, 1291, 1252, 1234, 1174, 1081, 1047, 1001
<i>HRMS (ESI, <i>m/z</i>)</i>	[M+Cl] ⁻ calcd. for C ₁₁ H ₁₂ Cl ₄ NO ₃ S 377.9292, found 377.9276

2,2,2-trichloroethyl (3-bromo-1-(4-methoxyphenyl)prop-1-yl)sulfamate (98)

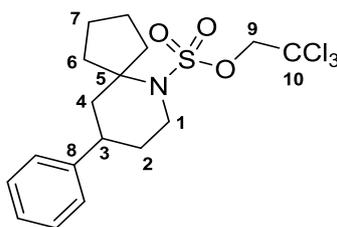
$\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (2 mol%) and 1-(3-bromopropyl)-4-methoxybenzene (0.6 mmol, 1 equiv) were added to a solution of TcesNH_2 (1 equiv) in C_6H_6 (0.3 M). $\text{PhI}(\text{O}_2\text{CtBu})_2$ (2 equiv) in solution in C_6H_6 (0.83 M) was slowly added via syringe pump over 3 h. Following the transfer of the oxidant, the solution was stirred at room temperature for 2 h. Dichloromethane and a saturated aqueous solution of thiourea were then added and the mixture was stirred vigorously for 30 min. The organic phase was collected and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were washed with a $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ buffer (0.1 M, pH=7), dried over MgSO_4 , and concentrated under reduced pressure. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 95/5 to 85/15) as eluent gave the desired product **98** (190 mg, 70%) as a white solid.

<i>Chemical formula</i>	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrCl}_3\text{NO}_4\text{S}$
<i>M (g/mol)</i>	455.57
<i>R_f</i>	0.4 (petroleum ether/ethyl acetate 80/20; KMnO_4 revelator)
<i>Melting point (°C)</i>	62-63
<i>¹H NMR</i> (300 MHz, CDCl_3)	δ : 7.29-7.22 (m, 2H, H ₅), 6.95-6.87 (m, 2H, H ₆), 5.29 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H, NH), 4.72 (q, $J = 7.6$ Hz, 1H, H ₃), 4.40 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H ₉), 4.35 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H ₉), 3.80 (s, 3H, H ₈), 3.40 (dt, $J = 10.4, 6.2$ Hz, 1H, H ₁), 3.17 (ddd, $J = 10.4, 8.0, 6.2$ Hz, 1H, H ₁), 2.60-2.45 (ddt, $J = 14.4, 8.0, 6.2$ Hz, 1H, H ₂), 2.38-2.24 (ddt, $J = 14.4, 8.0, 6.2$ Hz, 1H, H ₂)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, CDCl_3)	δ : 159.9 (C ₇), 130.8 (C ₄), 128.1 (C ₅), 114.7 (C ₆), 93.3 (C ₁₀), 78.2 (C ₉), 57.6 (C ₃), 55.5 (C ₈), 39.3 (C ₂), 29.0 (C ₁)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3306, 3005, 2968, 2839, 1611, 1586, 1513, 1441, 1416, 1363, 1353, 1305, 1276, 1257, 1245, 1172, 1147, 1111, 1084, 1050, 1019
<i>HRMS (ESI, m/z)</i>	[M-H] ⁻ calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrCl}_3\text{NO}_4\text{S}$ 451.8892, found 451.8870

2,2,2-trichloroethyl 2-(4-methoxyphenyl)azetidine-1-sulfonate (99)

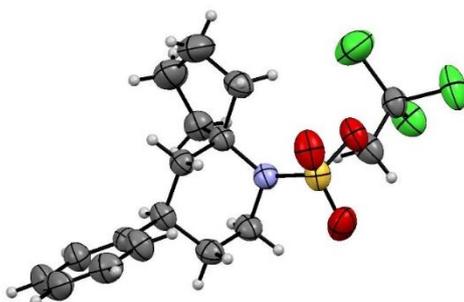
To a 0.13 M solution of sulfamate **98** (1.5 mmol, 1 equiv) in acetonitrile was added of trimethylamine (1.3 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature (20 °C) during 18 h and, then, it was concentrated under reduced pressure. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (90/10) as eluent gave the desired product **99** (382 mg, **69%**) as a colorless oil.

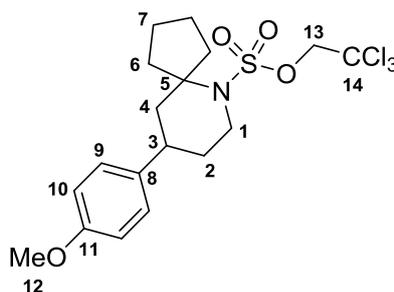
<i>Chemical formula</i>	C ₁₂ H ₁₄ Cl ₃ NO ₄ S
<i>M (g/mol)</i>	374.66
<i>R_f</i>	0.5 (petroleum ether/ethyl acetate 80/20; KMnO ₄ revelator)
¹ H NMR (300 MHz, CD ₂ Cl ₂)	δ: 7.39 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H, H ₅), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H, H ₆), 5.31 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H, H ₃), 4.52 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H, H ₉), 4.44 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H, H ₉), 4.17 (td, <i>J</i> = 8.9, 7.8 Hz, 1H, H ₁), 3.89 (ddd, <i>J</i> = 8.9, 7.8, 3.8 Hz, 1H, H ₁), 3.78 (s, 3H, H ₈), 2.58 (dtd, <i>J</i> = 11.3, 8.6, 3.8 Hz, 1H, H ₂), 2.40 (dtd, <i>J</i> = 11.3, 8.6, 8.1 Hz, 1H, H ₂)
¹³ C NMR (75 MHz, CD ₂ Cl ₂)	δ: 160.4 (C ₇), 132.0 (C ₄), 128.6 (C ₅), 114.4 (C ₆), 93.9 (C ₁₀), 78.4 (C ₉), 67.6 (C ₃), 55.7 (C ₈), 49.0 (C ₁), 25.9 (C ₂)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3307, 2956, 2838, 1608, 1511, 1441, 1361, 1304, 1247, 1172, 1084, 1011
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₂ H ₁₅ Cl ₃ NO ₄ S 373.9787, found 373.9795

2,2,2-trichloroethyl 4-phenyl-1-azaspiro[4.5]decane-1-sulfonate (100)

Compound **100** was prepared according to the general procedure C from 0.3 mmol of compound **96**. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 100/0 to 98/2) as eluent gave the desired product (107 mg, **84%**) as a colorless solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₇ H ₂₂ Cl ₃ NO ₃ S
<i>M (g/mol)</i>	426.78
<i>R_f</i>	0.6 (petroleum ether/ethyl acetate 90/10; <i>p</i> -anisaldehyde revelator)
<i>Melting point (°C)</i>	122-123
<i>¹H NMR</i> (300 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.37-7.18 (m, 5H, H _{Ar}), 4.69 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H, H ₉), 4.63 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H, H ₉), 4.19 (ddd, <i>J</i> = 14.4, 4.2, 2.6 Hz, 1H, H ₁), 3.36 (ddd, <i>J</i> = 14.4, 12.6, 2.6 Hz, 1H, H ₁), 2.96 (tt, <i>J</i> = 12.4, 4.3 Hz, 1H, H ₃), 2.79-2.65 (m, 1H, H ₆), 2.24-2.13 (m, 1H, H ₆), 2.13-2.02 (m, 1H, H ₄), 2.02-1.73 (m, 7H, H ₂ , H ₄ , H ₆ and H ₇), 1.69-1.57 (m, 2H, H ₇)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 145.0 (C ₈), 128.7 (C _{Ar}), 127.0 (C _{Ar}), 126.8 (C _{Ar}), 93.8 (C ₁₀), 77.8 (C ₉), 70.0 (C ₅), 48.3 (C ₁), 41.8 (C ₄), 39.4 (C ₃), 38.2 (C ₆), 35.5 (C ₆), 32.1 (C ₂), 23.3 (C ₇), 22.6 (C ₇)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	2951, 2880, 1494, 1451, 1380, 1366, 1340, 1251, 1179, 1166, 1125, 1088, 1066, 1042, 1012
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₇ H ₂₃ Cl ₃ NO ₃ S 426.0464, found 426.0454
<i>X-Ray structure</i>	

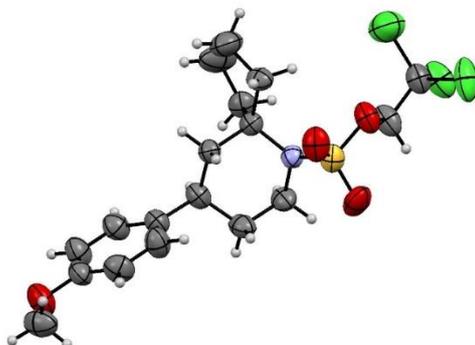


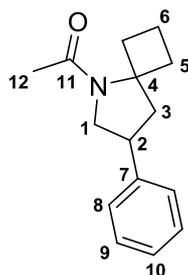
2,2,2-trichloroethyl 4-(4-methoxyphenyl)-1-azaspiro[4.5]decane-1-sulfonate (101)

Compound **101** was prepared according to the general procedure C from 0.3 mmol of compound **98**. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 100/0 to 98/2) as eluent gave the desired product (74 mg, **54%**) as a colorless solid.

<i>Chemical formula</i>	$C_{18}H_{24}Cl_3NO_4S$
<i>M (g/mol)</i>	456.80
<i>R_f</i>	0.5 (petroleum ether/ethyl acetate 90/10; <i>p</i> -anisaldehyde revelator)
<i>Melting point (°C)</i>	78-79
<i>¹H NMR</i> (300 MHz, $CDCl_3$)	δ : 7.19-7.11 (m, 2H, H ₉), 6.89-6.81 (m, 2H, H ₁₀), 4.67 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, H ₁₃), 4.61 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, H ₁₃), 4.16 (ddd, $J = 14.2, 4.0, 2.6$ Hz, 1H, H ₁), 3.79 (s, 3H, H ₁₂), 3.34 (ddd, $J = 14.2, 12.4, 3.3$ Hz, 1H, H ₁), 2.89 (tt, $J = 12.3, 4.5$ Hz, 1H, H ₃), 2.77-2.63 (m, 1H, H ₆), 2.23-2.09 (m, 1H, H ₆), 2.08-1.97 (m, 1H, H ₄), 1.97-1.68 (m, 7H, H ₂ , H ₄ , H ₆ and H ₇), 1.68-1.57 (m, 2H, H ₇)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, $CDCl_3$)	δ : 158.4 (C ₁₁), 137.2 (C ₈), 127.9 (C ₉), 114.1 (C ₁₀), 93.8 (C ₁₄), 77.8 (C ₁₃), 70.0 (C ₅), 55.4 (C ₁₂), 48.4 (C ₁), 42.1 (C ₄), 38.6 (C ₃), 38.2 (C ₆), 35.5 (C ₆), 32.4 (C ₂), 23.3 (C ₇), 22.6 (C ₇)
<i>IR (Neat, cm^{-1})</i>	2952, 2875, 1606, 1512, 1498, 1475, 1455, 1380, 1347, 1325, 1248, 1169, 1122, 1086, 1074, 1028
<i>HRMS (ESI⁺, m/z)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for $C_{18}H_{25}Cl_3NO_4S$ 456.0570, found 456.0588

X-Ray structure

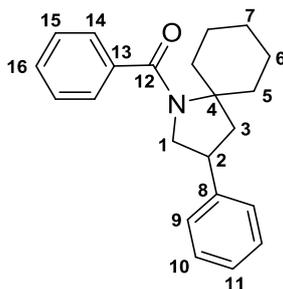


***N*-(acetyl) 3-phenyl-1-azaspiro[3.4]octane (102)**

Procedure adapted from K. Guthikonda and J. Du Bois *JACS* **2002**, *124*, 13672-13673.

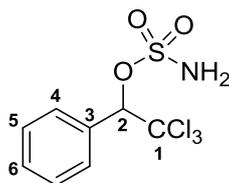
A solution of compound **61** (0.6 mmol, 1 equiv) in 4.5 mL of 1:1 MeOH/AcOH was transferred via cannula into a flask containing Zn(Cu) couple (5 equiv). Transfer of compound **61** was made quantitative with an additional 4.5 mL of 1:1 MeOH/AcOH. The resulting suspension was stirred vigorously for 16 h at 25 °C. The reaction mixture was then filtered and the filter cake was rinsed with MeOH. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure to afford a white solid, which was redissolved in a solution of anhydrous HCl in MeOH (322 μ L of CH₃COCl in 4.5 mL of MeOH). The solution was heated at 45 °C for 6 h and then concentrated under reduced pressure. The resulting viscous oil was dissolved in 4.5 mL of CH₂Cl₂ and 4.5 mL of saturated aqueous K₂CO₃ was then added. To this biphasic solution was added dropwise AcCl (2 equiv). The reaction was stirred vigorously for 5 h, then diluted with CH₂Cl₂ and 5 wt.% aqueous NaHCO₃. The organic phase was collected and the aqueous layer was extracted with 3 x 15 mL of CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 90/10 to 70/30) as eluent gave the desired product **102** (68 mg, **50%**) as a colorless oil.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₅ H ₁₉ NO
<i>M (g/mol)</i>	229.32
<i>R_f</i>	0.2 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30; phosphomolybdic acid revelator)
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ : 7.38-7.31 (m, 2H, H ₉), 7.31-7.23 (m, 3H, H ₈ and H ₁₀), 3.79 (br t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H, H ₁), 3.60 (q, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H, H ₅), 3.42 (t, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H, H ₁), 3.33-3.21 (m, 1H, H ₂), 3.07 (q, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H, H ₅), 2.55 (dd, <i>J</i> = 12.3, 5.7 Hz, 1H, H ₃), 2.11 (t, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H, H ₃), 2.06 (s, 1H, H ₁₂), 1.94 (qt, <i>J</i> = 10.4, 3.0 Hz, 1H, H ₆), 1.87-1.77 (m, 2H, H ₅), 1.73-1.66 (m, 1H, H ₆)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	δ : 169.7 (C ₁₁), 140.2 (C ₇), 128.8 (C ₉), 127.2 (C ₈), 127.1 (C ₁₀), 64.9 (C ₄), 56.2 (C ₁), 47.5 (C ₃), 40.8 (C ₂), 33.3 (C ₅), 32.1 (C ₅), 24.6 (C ₁₂), 13.6 (C ₆)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3028, 2925, 2866, 1643, 1605, 1497, 1402, 1350, 1283, 1257, 1204, 1159, 1102, 1065, 1031, 1019
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₅ H ₂₀ NO 230.1545, found 230.1545

***N*-(benzoyl) 3-phenyl-1-azaspiro{4.5}decane (103)**

A solution of compound **62** (0.42 mmol, 1 equiv) in 3.2 mL of 1:1 MeOH/AcOH was transferred via cannula into a flask containing Zn(Cu) couple (5 equiv). Transfer of compound **62** was made quantitative with an additional 3.2 mL of 1:1 MeOH/AcOH. The resulting suspension was stirred vigorously for 16 h at 25 °C. The reaction mixture was then filtered and the filter cake was rinsed with MeOH. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure to afford a white solid, which was redissolved in a solution of anhydrous HCl in MeOH (225 μ L of CH_3COCl in 3.2 mL of MeOH). The solution was heated at 45 °C for 6 h and then concentrated under reduced pressure. The resulting viscous oil was dissolved in 3.2 mL of CH_2Cl_2 and Et_3N (5 equiv) was then added. To this solution was added dropwise BzCl (5 equiv). The reaction was stirred vigorously for 5 h, then diluted with CH_2Cl_2 and water. The organic phase was collected and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 95/5 to 90/10) as eluent gave the desired product **103** (79 mg, **59%**) as a white solid.

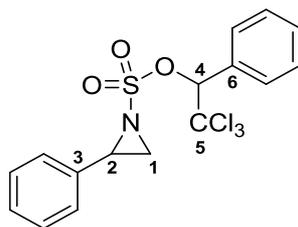
<i>Chemical formula</i>	$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}$
<i>M</i> (g/mol)	319.45
<i>R_f</i>	0.5 (petroleum ether/ethyl acetate 80/20; phosphomolybdic acid revelator)
<i>Melting point</i> (°C)	157-158
¹ H NMR (500 MHz, CDCl_3)	δ : 7.44-7.38 (m, 2H, H ₁₅), 7.38-7.33 (m, 3H, H ₁₄ and H ₁₆), 7.33-7.27 (m, 2H, H ₁₀), 7.25-7.18 (m, 3H, H ₉ and H ₁₁), 3.63 (br t, $J = 8.5$ Hz, 1H, H ₁), 3.47 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H, H ₁), 3.29 (tt, $J = 12.2, 6.1$ Hz, 1H, H ₂), 3.05 (br t, $J = 12.0$ Hz, 1H, H ₅), 2.90 (br t, $J = 12.0$ Hz, 1H, H ₅), 2.65 (dd, $J = 12.4, 6.1$ Hz, 1H, H ₃), 1.86 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H, H ₃), 1.80 (br d, $J = 10.5$ Hz, 2H, H ₆), 1.68-1.57 (m, 3H, H ₅ and H ₇), 1.48-1.28 (m, 3H, H ₆ and H ₇)
¹³ C NMR (125 MHz, CDCl_3)	δ : 169.5 (C ₁₂), 140.2 (C ₈), 139.5 (C ₁₃), 129.2 (C ₁₁), 128.7 (C ₁₄), 128.4 (C ₁₀), 127.2 (C ₉), 127.1 (C ₁₆), 126.4 (C ₁₅), 67.2 (C ₄), 58.1 (C ₁), 43.6 (C ₃), 41.6 (C ₂), 35.5 (C ₅), 31.2 (C ₅), 25.2 (C ₇), 24.6 (C ₆), 24.1 (C ₆)
<i>IR</i> (Neat, cm^{-1})	3058, 2919, 2856, 1619, 1599, 1577, 1526, 1494, 1469, 1451, 1444, 1407, 1354, 1305, 1257, 1224, 1195, 1151, 1127, 1076, 1065, 1026, 1001
<i>HRMS</i> (ESI ⁺ , m/z)	$[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}$ 320.2014, found 320.2013

2,2,2-trichloro-1-phenylethyl sulfamate (105)

Formic acid (1.5 equiv) was slowly added to chlorosulfonyl isocyanate (1.5 equiv) at 0 °C under an argon atmosphere. The solution was stirred overnight at room temperature and the resulting white solid was cooled down at 0 °C and dissolved in dry DMA (2 M for isocyanate). Then, the alcohol **104** (2 mmol, 1 equiv)²²⁰ in DMA (2.5 M) was added to the solution. The reaction mixture was stirred for 4 h before being quenched with brine and EtOAc. The resulting solution was then poured to an EtOAc/H₂O mixture. The aqueous layer was extracted with EtOAc. Organic layers were combined, washed with water twice, dried over MgSO₄ and concentrated. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 80/20 to 70/30) as eluent gave the desired product **105** (435 mg, **71%**) as a white solid.

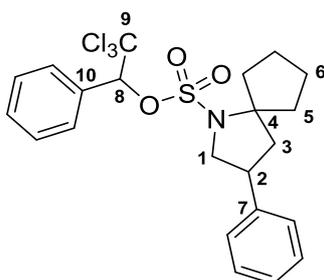
<i>Chemical formula</i>	C ₈ H ₈ Cl ₃ NO ₃ S
<i>M (g/mol)</i>	304.57
<i>R_f</i>	0.5 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30; KMnO ₄ revelator)
<i>Melting point (°C)</i>	141-142
<i>¹H NMR (300 MHz, DMSO)</i>	δ: 7.97 (br s, 2H, NH ₂), 7.68-7.55 (m, 2H, H ₄), 7.50-7.37 (m, 3H, H ₅ and H ₆), 5.96 (s, 1H, H ₂)
<i>¹³C NMR (75 MHz, DMSO)</i>	δ: 132.9 (C ₃), 129.7 (C ₄), 129.6 (C ₆), 127.8 (C ₅), 98.8 (C ₁), 86.3 (C ₂)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3389, 3285, 2966, 1556, 1498, 1456, 1379, 1368, 1326, 1273, 1193, 1177, 1031
<i>HRMS (ESI, m/z)</i>	[M-H] ⁻ calcd. for C ₈ H ₇ Cl ₃ NO ₃ S 301.9212, found 301.9201

²²⁰ Prepared according to the literature Wyratt J. M., Hazen G. G., Weinstock L. M. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 944-945.

2,2,2-trichloro-1-phenylethyl 2-phenylaziridine-1-sulfonate (106)

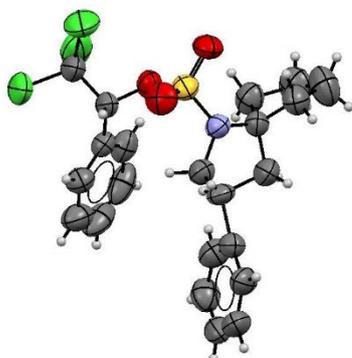
Compound **106** was prepared according to the general procedure B from 1.0 mmol of styrene. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 98/2 to 95/5) as eluent gave the desired product (356 mg, **88%**) as a 6:4 mixture of unseparable diastereomers (white solid).

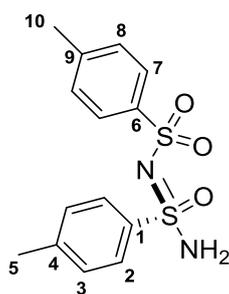
<i>Chemical formula</i>	$C_{16}H_{14}Cl_3NO_3S$
<i>M (g/mol)</i>	406.70
<i>R_f</i>	0.4 (petroleum ether/ethyl acetate 90/10; <i>p</i> -anisaldehyde revelator)
<i>Melting point (°C)</i>	105-106
<i>¹H NMR</i> (300 MHz, $CDCl_3$)	δ : 7.67 (dd, $J = 7.8, 2.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.53 (dd, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.49-7.33 (m, 2H, H_{Ar}), 7.33-7.11 (m, 4H, H_{Ar}), 7.06-6.89 (m, 2H, H_{Ar}), 6.06 (s, 0.4H, H_{4a}), 6.05 (s, 0.6H, H_{4b}), 3.70 (dd, $J = 7.2, 4.6$ Hz, 1H, H_2), 2.92 (d, $J = 7.2$ Hz, 0.4H, H_{1a}), 2.86 (d, $J = 7.2$ Hz, 0.6H, H_{1b}), 2.29 (d, $J = 4.6$ Hz, 0.4H, H_{1a}), 2.03 (d, $J = 4.6$ Hz, 0.6H, H_{1b})
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, $CDCl_3$)	δ : 134.0 (C_{3b}), 133.8 (C_{3a}), 132.1 (C_{6b}), 131.4 (C_{6a}), 130.4 (C_{Ar}), 130.3 (C_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 128.70 (C_{Ar}), 128.67 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 98.0 (C_{5a}), 97.7 (C_{5b}), 90.63 (C_{4a}), 90.55 (C_{4b}), 42.9 (C_{2a}), 42.7 (C_{2b}), 37.9 (C_{1b}), 37.8 (C_{1a})
<i>IR (Neat, cm^{-1})</i>	2973, 1499, 1463, 1456, 1368, 1346, 1322, 1232, 1198, 1172, 1140, 1115, 1085, 1031
<i>HRMS (ESI⁺, m/z)</i>	$[M+H+MeCN]^+$ calcd. for $C_{18}H_{18}Cl_3N_2O_3S$ 447.0104, found 447.0103

2,2,2-trichloro-1-phenylethyl 3-phenyl-1-azaspiro[4.4]nonane-1-sulfonate (107)

Compound **107** was prepared according to the general procedure C from 0.3 mmol of compound **106**. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (95/5) as eluent gave the desired product (91 mg, **62%**) as a 1:1 mixture of unseparable diastereomers (white solid).

<i>Chemical formula</i>	$C_{22}H_{24}Cl_3NO_3S$
<i>M (g/mol)</i>	488.85
<i>R_f</i>	0.6 (petroleum ether/ethyl acetate 90/10; <i>p</i> -anisaldehyde revelator)
<i>Melting point (°C)</i>	111-112
<i>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 7.70-7.62 (m, 2H, H _{Ar}), 7.52-7.40 (m, 3H, H _{Ar}), 7.35-7.19 (m, 3H, H _{Ar}), 7.11-7.04 (m, 1H, H _{Ar}), 7.00-6.93 (m, 1H, H _{Ar}), 5.89 (s, 0.5H, H ₈), 5.88 (s, 0.5H, H ₈), 3.75 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 7.4, 1.5 Hz, 0.5H, H ₁), 3.64 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 7.4, 1.5 Hz, 0.5H, H ₁), 3.28 (dd, <i>J</i> = 11.0, 9.4 Hz, 0.5H, H ₁), 3.24-3.06 (m, 1H, H ₂), 2.91 (dd, <i>J</i> = 11.0, 9.2 Hz, 0.5H, H ₁), 2.76-2.54 (m, 1H, H ₅), 2.35-2.13 (m, 2H, H ₃ and H ₅), 1.94-1.64 (m, 4.5H, H ₃ , H ₅ and H ₆), 1.64-1.41 (m, 2.5H, H ₃ and H ₆)
<i>¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 139.2 (C ₇), 139.1 (C ₇), 132.9 (C ₁₀), 132.8 (C ₁₀), 130.3 (C _{Ar}), 130.1 (C _{Ar}), 130.0 (C _{Ar}), 128.8 (C _{Ar}), 128.7 (C _{Ar}), 128.2 (C _{Ar}), 128.1 (C _{Ar}), 127.3 (C _{Ar}), 127.1 (C _{Ar}), 98.9 (C ₉), 98.8 (C ₉), 88.8 (C ₈), 75.5 (C ₄), 75.2 (C ₄), 55.9 (C ₁), 55.8 (C ₁), 48.9 (C ₃), 48.5 (C ₃), 41.14 (C ₂), 41.09 (C ₂), 37.8 (C ₅), 37.4 (C ₅), 37.2 (C ₅), 37.0 (C ₅), 23.7 (C ₆), 23.50 (C ₆), 23.49 (C ₆), 23.4 (C ₆)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	2953, 2874, 1498, 1476, 1455, 1381, 1346, 1325, 1169, 1116, 1074, 1027
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₂₂ H ₂₅ Cl ₃ NO ₃ S 488.0621, found 488.0619
<i>X-Ray structure</i>	

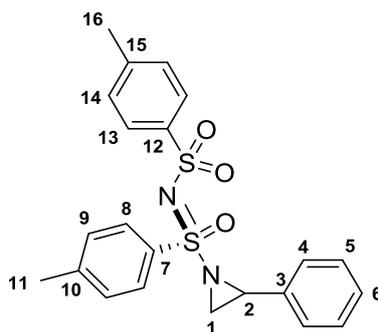


***N*-(*p*-Toluenesulfonyl)-*p*-toluenesulfonimidamide-(*S*) (112)**

To an ice cooled suspension of anhydrous sodium *p*-toluenesulfinate (21 mmol, 1 equiv) in toluene (40 mL) under argon was slowly added thionyl chloride (7.5 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 14h before being evaporated under vacuum. The resulting yellow oil was dissolved in toluene (60 mL) and anhydrous chloramine-T (1 equiv) (**Caution! The trihydrate was dried in a drying pistol at 80 °C for 8 h. Explosion may occur at higher temperatures**) was added at room temperature. The reaction mixture was stirred at 80 °C for 1h30. The sodium chloride precipitate was removed by filtration on Celite® while the reaction mixture was still hot and the filtrate was evaporated.

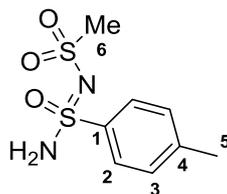
Then, the crude racemic *N*-(*p*-toluenesulfonyl)-*p*-toluenesulfonimidoyl chloride was dissolved in dichloromethane (80 mL) and a mixture of (*R*)-(-)- α -methylbenzylamine (1.2 equiv) and sodium hydrogenocarbonate (1.2 equiv) in water (50 mL) was added at 0°C. After 30 minutes, the ice bath was removed and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The organic layer was separated and washed successively with 10% HCl and water, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum to afford a pasty yellow solid, which was crystallized from ethanol, affording a white solid (2.9 g, **32%**, d. r. > 95/5 by ¹H NMR). Then this solid was dissolved in trifluoroacetic acid (6 mL). After stirring for 40h at 35°C, the volatiles were evaporated under vacuum, leaving a crude green solid. The latter was then directly purified by recrystallization from ethyl acetate to afford (-)-*N*-(*p*-toluenesulfonyl)-*p*-toluenesulfonimidamide (*S*)-**112** (1.6 g, **72%**).

<i>Chemical formula</i>	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃ S ₂
<i>M</i> (g/mol)	324.41
<i>R_f</i>	0.5 (petroleum ether/ethyl acetate 30/70)
<i>Melting point</i> (°C)	156-157
¹ H NMR (300 MHz, acetone- <i>d</i> ₆)	δ : 7.78 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H, H ₇), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H, H ₂), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H, H ₈), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H, H ₃), 7.08 (br s, 2H, NH ₂), 2.42 (s, 3H, H ₁₀), 2.38 (s, 3H, H ₅)
¹³ C NMR (125 MHz, acetone- <i>d</i> ₆)	δ : 144.9 (C ₆), 143.0 (C ₉), 142.7 (C ₄), 140.4 (C ₁), 130.4 (C ₂), 129.8 (C ₃), 127.9 (C ₇), 127.4 (C ₈), 21.4 (C ₅ and C ₁₀)
<i>IR</i> (Neat, cm ⁻¹)	3262, 3186, 3069, 2928, 1597, 1561, 1494, 1449, 1404, 1384, 1303, 1288, 1264, 1191, 1139, 1097, 1051, 1017
<i>HRMS</i> (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₄ H ₁₇ N ₂ O ₃ S ₂ 325.0681, found 325.0688

[N-(*p*-Toluenesulfonyl)-*p*-toluenesulfonylimidoyl]-2-phenylaziridine (113**)**

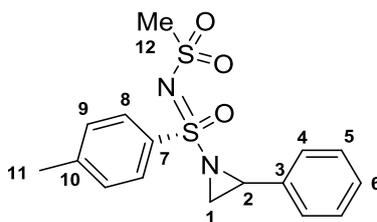
To a solution of tetrakis(acetonitrile)copper (I) hexafluorophosphate (10 mol%), sulfonamide **112** (0.5 mmol, 1 equiv) and styrene (5 equiv) held under argon in acetonitrile (0.4 M) in the presence of activated 4Å molecular sieves. Iodosylbenzene (1.2 equiv) was then added at -20 °C. After 48 h at -20 °C, the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature. The reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ and filtered through Celite®. The filter cake was washed thoroughly with CH₂Cl₂ and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel with petroleum ether/EtOAc (7/3) as eluent to give the desired aziridine (163 mg, **78%**) as a white solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₃ S ₂
<i>M</i> (g/mol)	426.11
<i>R_f</i>	0.3 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30)
<i>Melting point</i> (°C)	153-154
¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.87 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H, H _{Ar}), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H, H _{Ar}), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H, H _{Ar}), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H, H _{Ar}), 7.33-7.26 (m, 5H, H _{Ar}), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H, H _{Ar}), 7.21-7.17 (m, 2H, H _{Ar}), 7.16-7.12 (m, 1H, H _{Ar}), 3.99 (dd, <i>J</i> = 7.4, 4.7 Hz, 0.5H, H ₂), 3.85 (dd, <i>J</i> = 7.4, 4.7 Hz, 0.5H, H ₂), 3.24 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 0.5H, H ₁), 3.12 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 0.5H, H ₁), 2.59 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 0.5H, H ₁), 2.25 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 0.5H, H ₁), 2.421 (s, 1.5H, H ₁₁ or H ₁₆), 2.416 (s, 1.5H, H ₁₁ or H ₁₆), 2.39 (s, 1.5H, H ₁₆ or H ₁₁), 2.38 (s, 3H, H ₁₆ or H ₁₁)
¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃)	δ: 145.7 (C ₇), 142.83 (C _q), 142.79 (C _q), 140.5 (C _q), 134.5 (C _q), 134.4 (C _q), 134.03 (C _q), 133.99 (C _q), 130.0 (C _{Ar}), 129.9 (C _{Ar}), 129.26 (C _{Ar}), 129.25 (C _{Ar}), 128.7 (C _{Ar}), 128.0 (C _{Ar}), 126.8 (C _{Ar}), 126.7 (C _{Ar}), 126.6 (C _{Ar}), 43.7 (C ₂), 42.2 (C ₂), 38.0 (C ₁), 36.3 (C ₁), 21.8 (C ₁₁ or C ₁₆), 21.6 (C ₁₆ or C ₁₁)
<i>IR</i> (Neat, cm ⁻¹)	3031, 2923, 2596, 1494, 1454, 1401, 1317, 1303, 1253, 1185, 1152, 1103, 1087, 1063, 1014
<i>HRMS</i> (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₂₂ H ₂₃ N ₂ O ₃ S ₂ 427.1150, found 427.1149

***N*-(Methylsulfonyl)-*p*-toluenesulfonimidamide-(*R*, *S*) (114)**

To an ice cooled suspension of anhydrous sodium *p*-toluenesulfinate (21 mmol, 1 equiv) in toluene (40 mL) under argon was slowly added thionyl chloride (7.5 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 14 h before being evaporated under vacuum. The resulting yellow oil was dissolved in toluene (60 mL) and anhydrous chloramine-M (21 mmol, 1 equiv) (**Caution! The trihydrate was dried in a drying pistol at 40 °C for 8 h. Explosion may occur at higher temperatures**) was added at room temperature. The reaction mixture was stirred at 80 °C for 1h30. The sodium chloride precipitate was removed by filtration on Celite® while the reaction mixture was still hot and the filtrate was evaporated in order to give the compound **114** (1,67 g, **32%**) as a white solid.

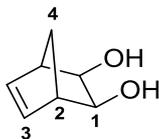
<i>Chemical formula</i>	C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₃ S ₂
<i>M (g/mol)</i>	248.32
<i>R_f</i>	0.3 (petroleum ether/ethyl acetate 30/70)
<i>Melting point (°C)</i>	132-133
¹ H NMR (400 MHz, MeOD)	δ: 7.89 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H, H ₂), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H, H ₃), 4.89 (br s, 2H, NH ₂), 3.04 (s, 3H, H ₆), 2.45 (s, 3H, H ₅)
¹³ C NMR (100 MHz, MeOD)	δ: 145.8 (C ₄), 140.6 (C ₁), 130.9 (C ₃), 128.2 (C ₂), 44.6 (C ₆), 21.6 (C ₅)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3261, 3194, 3077, 3022, 2930, 1594, 1561, 1491, 1450, 1415, 1402, 1380, 1331, 1287, 1243, 1183, 1133, 1095, 1057, 1015
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₈ H ₁₃ N ₂ O ₃ S ₂ 249.0368, found 249.0364

[N-(*p*-Toluenesulfonyl)-methylsulfonimidoyl]-2-phenylaziridine (115)

To a solution of tetrakis(acetonitrile)copper (I) hexafluorophosphate (10 mol%), sulfonamide **114** (0.25 mmol, 1 equiv) and styrene (5 equiv) held under argon in acetonitrile (0.4 M) in the presence of activated 4Å molecular sieves. Iodosylbenzene (1.2 equiv) was then added at -20 °C. After 48 h at -20 °C, the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature. The reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ and filtered through Celite®. The filter cake was washed thoroughly with CH₂Cl₂ and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel with petroleum ether/EtOAc (7/3) as eluent to give the desired aziridine (66 mg, **75%**) as a white solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₃ S ₂
<i>M (g/mol)</i>	350.45
<i>R_f</i>	0.3 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30)
<i>Melting point (°C)</i>	90-91
<i>¹H NMR</i> (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.95 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H, H ₈), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H, H ₉), 7.32-7.27 (m, 5H, H ₅ and H ₆), 7.24-7.7.21 (m, 1H, H ₄), 7.21-7.7.16 (m, 1H, H ₄), 4.04 (dd, <i>J</i> = 7.3, 4.8 Hz, 0.5H, H ₂), 3.95 (dd, <i>J</i> = 7.3, 4.8 Hz, 0.5H, H ₂), 3.27 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 0.5H, H ₁), 3.21 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 0.5H, H ₁), 3.15 (s, 1.5H, H ₁₂), 3.11 (s, 1.5H, H ₁₂), 2.65 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 0.5H, H ₁), 2.52 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 0.5H, H ₁), 2.44 (br s, 3H, H ₁₁)
<i>¹³C NMR</i> (100 MHz, CDCl ₃)	δ: 146.0 (C ₇), 134.4 (C ₁₀), 134.3 (C ₁₀), 134.0 (C ₃), 133.9 (C ₃), 130.2 (C ₉), 128.82 (C ₆), 128.79 (C ₅), 128.09 (C ₈), 128.08 (C ₈), 126.8 (C ₄), 126.7 (C ₄), 44.5 (C ₁₂), 44.4 (C ₁₂), 43.9 (C ₂), 42.5 (C ₂), 38.2 (C ₁), 36.5 (C ₁), 21.8 (C ₁₁)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3031, 2924, 2853, 1595, 1493, 1455, 1402, 1306, 156, 1143, 1099, 1062, 1015
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₆ H ₁₉ N ₂ O ₃ S ₂ 351.0837, found 351.0845

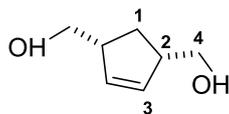
Experimental part: Chapter 2

(1R*,2R*,3S*,4S*)-bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2,3-diol (231)

Cook, M. J.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9302-9303

To a stirred suspension of norbornadiene (109 mmol, 1.4 equiv) and pyridine (1.2 equiv) in *tert*-butanol/water mixture (133 mL, 3/1, 0.8 M) was added *N*-methylmorpholine-*N*-oxyde (78 mmol, 1 equiv). An aqueous solution of OsO₄ (3 mol%) was added dropwise over 1 minute with vigorous stirring. After complete addition, the reaction mixture was heated to reflux for 15 h. Once cooled to room temperature, 50 mL of a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ was added, and the solution was vigorously stirred during 30 min. The resulting mixture was filtered through a short pad of Celite® and transferred into a separatory funnel. The aqueous layer was extracted with EtOAc four times. Combined organic extracts were dried over Na₂SO₄. Inorganic salt was removed by filtration, and the organic layer was concentrated under reduced pressure with silica to afford crude residue, which was purified on silica gel using petroleum ether/EtOAc as eluent (gradient from 90/10 to 60/40) to give the desired compound **231** (6.97 g, **71%**) as a white solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₇ H ₁₀ O ₂
<i>M (g/mol)</i>	126.15
<i>R_f</i>	0.4 (petroleum ether/ethyl acetate 60/40)
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ 6.04 (t, <i>J</i> = 1.9 Hz, 2H, H ₃), 3.71 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 2H, H ₁), 2.72-2.68 (m, 2H, H ₂), 2.44 (br s, 2H, OH), 1.89 (br d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H, H ₄), 1.63 (dt, <i>J</i> = 9.3, 1.6 Hz, 1H, H ₄)
¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃)	δ 136.5 (C ₃), 69.0 (C ₁), 48.1 (C ₂), 42.3 (C ₄)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3401, 3235, 3057, 2975, 2878, 1575, 1441, 1393, 1326, 1276, 1263, 1235, 1159, 1104, 1069, 1013
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H-H ₂ O] ⁺ calcd. for C ₇ H ₈ O 109.1458, found 109.0650

(1R*,3S*)-cyclopent-4-ene-1,3-diyldimethanol (233)

Procedure 1: from compound **232** (adapted from Cook, M. J.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9302-9303)

To a stirred suspension of diol **232** (79 mmol, 1 equiv) in dichloromethane (160 mL, 0.5 M) was cooled at 0 °C and under an argon atmosphere, was added NaIO₄ (1.4 equiv) and water (10 equiv) adsorbed on silica. After 30 minutes at 0 °C, the solution was slowly warm to room temperature and stirred for 1 h. The brown mixture was filtered and the silica was washed with dichloromethane to give a yellow solution. Solvent was removed under vacuum at room temperature.

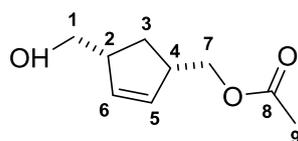
To a stirred suspension of LiAlH₄ (2 equiv) in anhydrous THF (200 mL) cooled at 0 °C and under an argon atmosphere, was added dropwise a solution of crude dialdehyde in anhydrous THF (200 mL). After 1 h at 0 °C, the solution was slowly warm to room temperature and stirred for 30 minutes.

Hydrolysis of the excess of LiAlH₄ was performed with water and 15% NaOH aqueous solution. The solution was dried over MgSO₄ and filtered through a short pad of Celite®. The filtrate was concentrated under reduced pressure and then, purified on silica gel with EtOAc as eluent to give the desired compound (6.66 g, **66% over 2 steps**) as a colourless oil.

Procedure 2: from diacetate side product

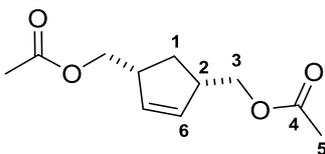
To a stirred suspension of LiAlH₄ (1.0 equiv) in anhydrous THF (0.4 M) cooled at 0 °C and under an argon atmosphere, was added dropwise a solution of diacetate compound (1 equiv) in anhydrous THF (100 mL). After 30 minutes at 0 °C, the solution was slowly warm to room temperature and stirred for 3 hours. Hydrolysis of the excess of LiAlH₄ was performed with water and 15% NaOH aqueous solution. The reaction mixture was vigorously stirred for 30 min and filtered through a short pad of Celite®, washing the cake with EtOAc. The filtrate was concentrated under reduced pressure with silica to afford crude residue, which was purified on silica gel using PET/EtOAc as eluent (gradient from 40/60 to 10/90) to give the desired compound **233** (6.43 g, **88%**) as a colourless oil.

<i>Chemical formula</i>	C ₇ H ₁₂ O ₂
<i>M (g/mol)</i>	128.17
<i>R_f</i>	0.2 (petroleum ether/ethyl acetate 30/70)
<i>¹H NMR</i> (500 MHz, CDCl ₃)	δ 5.73-5.67 (m, 2H, H ₃), 3.61 (dd, <i>J</i> = 10.6, 4.7 Hz, 2H, H ₄), 3.57 (dd, <i>J</i> = 10.6, 4.7 Hz, 2H, H ₄), 3.18 (br s, 2H, OH), 2.95-2.87 (m, 2H, H ₂), 2.22 (dt, <i>J</i> = 13.6, 9.5 Hz, 1H, H ₁), 1.43 (dt, <i>J</i> = 13.6, 5.3 Hz, 1H, H ₁)
<i>¹³C NMR</i> (125 MHz, CDCl ₃)	δ 136.5 (C ₃), 69.0 (C ₁), 48.1 (C ₂), 42.3 (C ₄)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3302, 3049, 2866, 1706, 1619, 1444, 1372, 1096, 1036, 1000
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₇ H ₁₃ O ₂ 129.0916, found 129.0907

((1S*,4R*)-4-(hydroxymethyl)cyclopent-2-en-1-yl)methyl acetate (234)

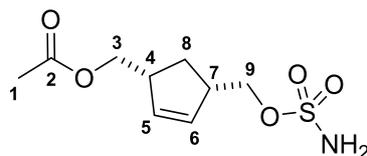
The suspension of compound **233** (32 mmol, 1 equiv) in pyridine (0.5 M) was cooled to 0°C with an ice/water bath, and Ac₂O (1 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was stirred overnight and allowed to warm at room temperature. After being concentrated under reduced pressure, crude residue was purified on silica gel using petroleum ether/EtOAc as eluent (gradient from 80/20 to 20/80) to give three compounds: monoacetate **234** (2.61 g, **48%**, colourless oil), diacetate **235** (2.2 g, **31%**, colourless oil) and recovered starting material **231** (779 mg, **20%**, colourless oil), which was reengaged in this acetylation step.

<i>Chemical formula</i>	C ₉ H ₁₄ O ₃
<i>M (g/mol)</i>	170.21
<i>R_f</i>	0.7 (petroleum ether/ethyl acetate 30/70)
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ 5.76-5.70 (m, 2H, H ₅ et H ₆), 4.04 (dd, <i>J</i> = 10.8, 6.8 Hz, 1H, H ₇), 3.97 (dd, <i>J</i> = 10.8, 6.8, Hz, 1H, H ₇), 3.59 (dd, <i>J</i> = 10.4, 6.2 Hz, 1H, H ₁), 3.55 (dd, <i>J</i> = 10.4, 6.2 Hz, 1H, H ₁), 3.08-2.97 (m, 1H, H ₄), 2.97-2.86 (m, 1H, H ₂), 2.21 (dt, <i>J</i> = 13.4, 8.8 Hz, 1H, H ₃), 2.04 (s, 3H, H ₉), 1.87 (br s, 1H, OH), 1.30 (dt, <i>J</i> = 13.4, 6.4 Hz, 1H, H ₃)
¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃)	δ 171.4 (C ₈), 133.5 (C ₆), 133.2 (C ₅), 68.2 (C ₇), 66.5 (C ₁), 48.5 (C ₂), 45.2 (C ₄), 29.5 (C ₃), 21.1 (C ₉)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3417, 3052, 2950, 2871, 1737, 1716, 1447, 1385, 1364, 1229, 1033
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₉ H ₁₅ O ₃ 171.1021, found 171.1008

(1R*, 3S*)-cyclopent-4-ene-1,3-diylbis(methylene) diacetate (235)

Diacetate compound **235** was formed during the acetylation of the diol **233**. It was isolated as a colorless oil (2.2 g, **32%**) after purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 80/20 to 20/80).

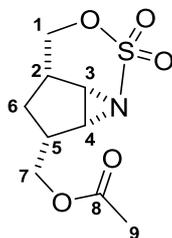
<i>Chemical formula</i>	$C_{11}H_{16}O_4$
<i>M (g/mol)</i>	212.24
<i>R_f</i>	0.9 (petroleum ether/ethyl acetate 30/70)
<i>¹H NMR</i> (500 MHz, $CDCl_3$)	δ 5.72 (s, 2H, H ₆), 4.03 (dd, $J = 10.4, 6.4$ Hz, 2H, H ₃), 3.98 (dd, $J = 10.4, 6.4$ Hz, 2H, H ₃), 3.08-2.96 (m, 2H, H ₂), 2.24 (dt, $J = 13.4, 8.8$ Hz, 1H, H ₁), 2.05 (s, 6H, H ₅), 1.26 (dt, $J = 13.4, 6.5$ Hz, 1H, H ₁)
<i>¹³C NMR</i> (125 MHz, $CDCl_3$)	δ 171.3 (C ₄), 133.1 (C ₆), 67.9 (C ₃), 45.1 (C ₂), 30.1 (C ₁), 21.1 (C ₅)
<i>IR (Neat, cm^{-1})</i>	3056, 2949, 2893, 1736, 1448, 1384, 1364, 1224, 1032
<i>HRMS (ESI⁺, m/z)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for $C_{11}H_{17}O_4$ 213.1127, found 213.1110

((1R*,4S*)-4-((sulfamoyloxy)methyl)cyclopent-2-en-1-yl)methyl acetate (236)

Formic acid (1.5 equiv) was slowly added to chlorosulfonyl isocyanate (1.5 equiv) at 0 °C under an argon atmosphere. The solution was stirred overnight at room temperature and the resulting white solid was cooled down at 0 °C and dissolved in dry DMA (2 M for isocyanate). Then the monoacetate **234** in DMA (2.5 M) was added to the solution. The reaction mixture was stirred for 5 h and quenched with brine and EtOAc. The resulting solution was then poured to an EtOAc/H₂O mixture. The aqueous layer was extracted with EtOAc. Organic layers were combined, washed with water twice, dried over MgSO₄ and concentrated. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (70/30) as eluent gave the desired product (375 mg, **75%**) as a colorless oil.

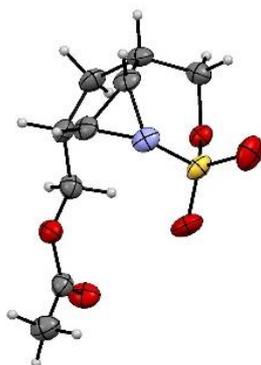
<i>Chemical formula</i>	C ₉ H ₁₅ NO ₅ S
<i>M (g/mol)</i>	249.28
<i>R_f</i>	0.4 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30, ninhydrin revelator)
<i>¹H NMR</i> (300 MHz, CDCl ₃)	δ 5.78-5.69 (m, 2H, H ₅ and H ₆), 5.10 (br s, 2H, NH ₂), 4.14 (dd, <i>J</i> = 9.5, 6.0 Hz, 1H, H ₉), 4.09 (dd, <i>J</i> = 9.5, 6.0 Hz, 1H, H ₉), 4.08 (dd, <i>J</i> = 10.8, 6.7 Hz, 1H, H ₃), 3.96 (dd, <i>J</i> = 10.8, 6.7 Hz, 1H, H ₃), 3.20-2.98 (m, 2H, H ₄ and H ₇), 2.27 (dt, <i>J</i> = 13.7, 9.0 Hz, 1H, H ₈), 2.06 (s, 3H, H ₁), 1.36 (dt, <i>J</i> = 13.7, 9.0 Hz, 1H, H ₈)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, CDCl ₃)	δ 171.6 (C ₂), 133.9 (C ₅ or C ₆), 131.9 (C ₆ or C ₅), 73.7 (C ₉), 67.7 (C ₃), 45.11 (C ₄ or C ₇), 45.08 (C ₇ or C ₄), 29.5 (C ₈), 21.1 (C ₁)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3338, 3205, 3115, 2982, 2945, 2918, 2893, 2867, 1704, 1575, 1457, 1437, 1390, 1362, 1323, 1282, 1262, 1237, 1225, 1171, 1098, 1056, 1037, 1013
<i>HRMS (ESI, <i>m/z</i>)</i>	[M-H] ⁻ calcd. for C ₉ H ₁₄ NO ₅ S 248.0593, found 248.0593

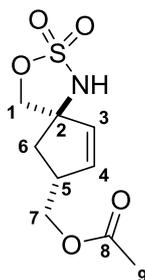
((2R*,2aR*,2aS*,5aS*)-3,3-dioxidohexahydro-4-oxa-3-thia-2b-azacyclopropa[cd]inden-2-yl) methyl acetate (237)



To a solution of compound **236** (0.4 mmol, 1 equiv) in dichloromethane under argon atmosphere were added sequentially MgO (2 equiv) and Rh₂(esp)₂ (2 mol%). The resulting purple mixture was cooled to 0 °C and PhI(OAc)₂ (1.5 equiv) was added. The suspension was allowed to warm up slowly to 20 °C over 2 h. After 20 h of stirring at 20 °C, the reaction was diluted with CH₂Cl₂ and filtered through Celite®. The filter cake was washed thoroughly with CH₂Cl₂ and the combined filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification on a column of silica gel with with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (40/60 to 0/100) as eluent gave the desired aziridine **237** (75 mg, 75%). Some product of C-H amination **238** was isolated as a colorless oil.

<i>Chemical formula</i>	C ₉ H ₁₃ NO ₅ S
<i>M (g/mol)</i>	247.05
<i>R_f</i>	0.4 (ethyl acetate)
<i>Melting point (°C)</i>	110-111
<i>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 4.91 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H, H ₁), 4.42 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H, H ₇), 4.41 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, H ₇), 4.23 (dd, <i>J</i> = 11.4, 2.4 Hz, 1H, H ₁), 3.80 (dd, <i>J</i> = 4.6, 3.6 Hz, 1H, H ₃), 3.43 (dd, <i>J</i> = 4.5, 3.6 Hz, 1H, H ₄), 3.04-2.90 (m, 1H, H ₅), 2.76 (ddd, <i>J</i> = 14.0, 12.0, 10.6 Hz, 1H, H ₆), 2.67-2.57 (m, 1H, H ₂), 2.10 (s, 3H, H ₉), 1.76 (ddd, <i>J</i> = 14.0, 4.4, 2.4 Hz, 1H, H ₆)
<i>¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 170.9 (C ₈), 76.0 (C ₁), 63.6 (C ₇), 55.5 (C ₄), 51.2 (C ₃), 39.6 (C ₅), 34.7 (C ₆), 31.9 (C ₂), 21.0 (C ₉)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3338, 3204, 3117, 3050, 2974, 2921, 1733, 1656, 1578, 1482, 1456, 1436, 1388, 1377, 1360, 1312, 1287, 1236, 1202, 1173, 1116, 1104, 1071, 1037, 1013
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₉ H ₁₃ NO ₅ S 248.0583, found 248.0593
<i>X-Ray structure</i>	

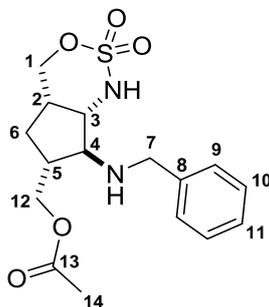


((5R*,7R*)-2,2-dioxido-3-oxa-2-thia-1-azaspiro[4.4]non-8-en-7-yl)methyl acetate (238)

Compound **238** was a side product formed during the intramolecular aziridination of compound **236**. Purification on a column of silica gel with with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (40/60 to 0/100) as eluent gave the product **238** **237** (7 mg, **6%**) as a colorless oil.

<i>Chemical formula</i>	C ₉ H ₁₃ NO ₅ S
<i>M (g/mol)</i>	247.05
<i>R_f</i>	0.8 (petroleum ether/ethyl acetate 60/40)
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	δ: 6.06 (dd, <i>J</i> = 5.5, 2.2 Hz, 1H, H ₃), 5.88 (dd, <i>J</i> = 5.5, 2.2 Hz, 1H, H ₄), 4.81 (br s, 1H, NH), 4.50 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H, H ₁), 4.46 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H, H ₁), 4.11 (dd, <i>J</i> = 11.1, 5.9 Hz, 1H, H ₇), 3.98 (dd, <i>J</i> = 11.1, 5.9 Hz, 1H, H ₇), 3.32-3.20 (m, 1H, H ₅), 2.55 (dd, <i>J</i> = 14.3, 8.1 Hz, 1H, H ₆), 2.05 (s, 3H, H ₉), 1.92 (dd, <i>J</i> = 14.3, 5.3 Hz, 1H, H ₆)
¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃)	δ: 170.9 (C ₈), 139.0 (C ₃), 131.6 (C ₄), 78.8 (C ₁), 73.7 (C ₂), 66.1 (C ₇), 44.3 (C ₅), 40.0 (C ₆), 21.0 (C ₉)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3234, 2957, 1716, 1468, 1441, 1387, 1366, 1334, 1233, 1185, 1131, 1039
<i>HRMS (ESI, m/z)</i>	[M-H] ⁻ calcd. for C ₉ H ₁₂ NO ₅ S 246.0436, found 246.0434

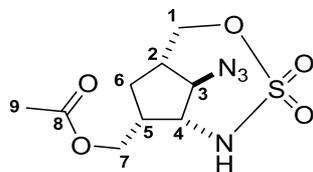
((4aS*,6R*,7S*,7aS*)-7-(benzylamino)-2,2-dioxidohexahydro-1H-cyclopenta[d][1,2,3]oxathiazin-6-yl)methyl acetate (242)



To a solution of the aziridine **237** (0.2 mmol, 1 equiv) in dry THF were added at room temperature triethylamine (0.2 equiv) and benzylamine (1.2 equiv). After 20 h of stirring at room temperature, the resulting mixture was concentrated. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 30/70 to 20/80) as eluent gave the regioisomer **242** (30 mg, 42%) as a slightly yellow oil.

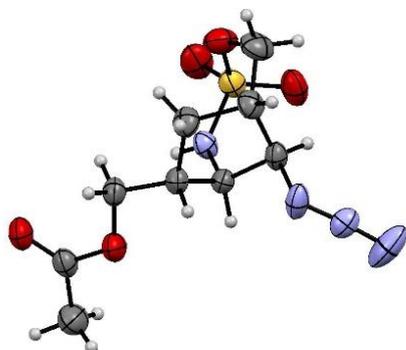
<i>Chemical formula</i>	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₅ S
<i>M (g/mol)</i>	354.12
<i>R_f</i>	0.4 (petroleum ether/ethyl acetate 20/80, KMNO ₄ revelator)
<i>¹H NMR</i> (300 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.38-7.26 (m, 5H, H ₉ , H ₁₀ and H ₁₁), 4.92 (dd, <i>J</i> = 11.9, 3.1 Hz, 1H, H ₁), 4.46 (br d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H, H ₁), 4.16 (dd, <i>J</i> = 11.3, 4.1 Hz, 1H, H ₁₂), 4.10 (dd, <i>J</i> = 11.3, 4.1 Hz, 1H, H ₁₂), 3.95 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H, H ₃), 3.83 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H, H ₇), 3.75 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H, H ₇), 2.90 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H, H ₄), 2.38-2.30 (m, 1H, H ₂), 2.24-2.16 (m, 1H, H ₅), 2.11 (s, 3H, H ₁₄), 2.06-1.97 (m, 1H, H ₆), 1.95-1.86 (m, 1H, H ₆)
<i>¹³C NMR</i> (125 MHz, CDCl ₃)	δ: 170.5 (C ₁₃), 139.2 (C ₈), 128.6 (C ₁₀), 128.2 (C ₉), 117.5 (C ₁₁), 72.8 (C ₁), 67.9 (C ₄), 65.9 (C ₁₂), 63.0 (C ₃), 52.5 (C ₇), 44.7 (C ₅), 35.1 (C ₂), 27.1 (C ₆), 20.9 (C ₁₄)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3302, 2955, 2924, 2853, 1721, 1604, 1495, 1454, 1363, 1234, 1167, 1115, 1076, 1030
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₅ S 355.1328, found 355.1335

((1R*,6S*,8R*,9R*)-9-azido-3,3-dioxido-4-oxa-3-thia-2-azabicyclo[4.2.1]nonan-8-yl)methyl acetate (248)

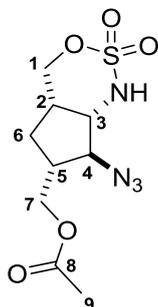


To the aziridine **237** (0.2 mmol, 1 equiv) in a mixture 1:1 *i*-PrOH/H₂O (2 mL) was added sodium azide (1.2 equiv) in one portion. After 20 h of stirring at room temperature, the resulting mixture was quenched with saturated ammonium chloride solution and concentrated to half of the volume. Then, it was extracted with ethyl acetate and the organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 70/30 to 60/40) as eluent gave the regioisomer expected **248** (27 mg, 46%) as a yellow solid and the other one **249** (17 mg, 29%) as an orange solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₉ H ₁₄ N ₄ O ₅ S
<i>M (g/mol)</i>	290.07
<i>R_f</i>	0.3 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30)
<i>Melting point (°C)</i>	85-86
<i>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 5.75 (br s, 1H, NH), 4.99 (s, 1H, H ₃), 4.45 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H, H ₁), 4.31 (dd, <i>J</i> = 12.0, 10.0 Hz, 1H, H ₇), 4.17 (dd, <i>J</i> = 12.0, 4.8 Hz, 1H, H ₇), 4.03 (dd, <i>J</i> = 12.1, 3.4 Hz, 1H, H ₁), 3.55 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H, H ₄), 2.69 (qt, <i>J</i> = 10.0, 4.8 Hz, 1H, H ₅), 2.60 (dt, <i>J</i> = 9.5, 3.4 Hz, 1H, H ₂), 2.22 (dt, <i>J</i> = 13.9, 9.5 Hz, 1H, H ₆), 2.08 (s, 3H, H ₉), 1.46 (ddd, <i>J</i> = 13.9, 9.5, 3.4 Hz, 1H, H ₆)
<i>¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 171.6 (C ₈), 72.6 (C ₁), 66.8 (C ₃), 62.3 (C ₇), 58.3 (C ₄), 44.9 (C ₂), 43.0 (C ₅), 25.8 (C ₆), 20.9 (C ₉)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3302, 2902, 2101, 1737, 1719, 1455, 1432, 1363, 1238, 1171, 1115, 1078, 1037
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₉ H ₁₅ N ₄ O ₅ S 291.0763, found 291.0758
<i>X-Ray structure</i>	

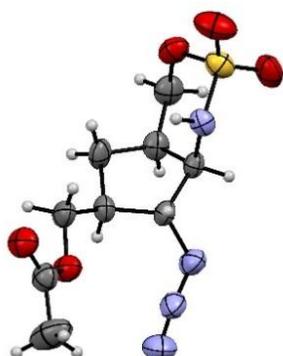


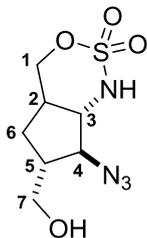
((4aS*,6R*,7S*,7aS*)-7-azido-2,2-dioxidohexahydro-1H-cyclopenta[*d*][1,2,3]oxathiazin-6-yl) methyl acetate (249)



The non-desired regioisomer **249** was formed when the aziridine **237** was treated by sodium azide. This compound was separated from the crude mixture by purification on a column of silica gel (PET/EtOAc 7/3 to 6/4) as an orange solid (17 mg, **29%**).

<i>Chemical formula</i>	C ₉ H ₁₄ N ₄ O ₅ S
<i>M (g/mol)</i>	290.07
<i>R_f</i>	0.5 (petroleum ether/ethyl acetate 50/50)
<i>Melting point (°C)</i>	98-99
<i>¹H NMR</i> (300 MHz, CDCl ₃)	δ: 5.10 (br d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, NH), 4.81 (dd, <i>J</i> = 12.1, 3.6 Hz, 1H, H ₁), 4.47 (dd, <i>J</i> = 12.1, 3.6 Hz, 1H, H ₁), 4.21 (dd, <i>J</i> = 11.5, 4.5 Hz, 1H, H ₇), 4.15 (dd, <i>J</i> = 11.5, 4.5 Hz, 1H, H ₇), 3.97-3.89 (m, 1H, H ₃), 3.86 (dd, <i>J</i> = 4.5, 3.2 Hz, 1H, H ₄), 2.44-2.26 (m, 2H, H ₂ and H ₅), 2.14 (s, 3H, H ₉), 2.14-2.03 (m, 1H, H ₆), 1.77 (ddd, <i>J</i> = 13.6, 11.0, 9.3 Hz, 1H, H ₆)
<i>¹³C NMR</i> (125 MHz, CDCl ₃)	δ: 170.6 (C ₈), 72.6 (C ₁), 68.0 (C ₄), 65.1 (C ₇), 63.6 (C ₃), 43.3 (C ₅), 34.0 (C ₂), 26.8 (C ₆), 20.9 (C ₉)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3167, 2965, 2939, 2905, 2878, 2099, 1713, 1448, 1400, 1363, 1319, 1269, 1258, 1222, 1181, 1150, 1096, 1083, 1043, 1004
<i>HRMS (ESI, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₉ H ₁₃ N ₄ O ₅ S 289.0607, found 289.0612
<i>X-Ray structure</i>	



(4aS*,6R*,7S*,7aS*)-7-azido-6-(hydroxymethyl)hexahydro-1H-cyclopenta[d][1,2,3]oxathiazine 2,2-dioxide (250)

When the aziridine opening reaction was performed in some mixtures of solvents (solvent/H₂O 1/1) with CH₃CN, DMF, DME, dioxane, THF or acetone, the formation of the deprotected non-desired compound **250** was observed.

<i>Chemical formula</i>	C ₇ H ₁₂ N ₄ O ₄ S
<i>M (g/mol)</i>	248.06
<i>R_f</i>	0.4 (petroleum ether/ethyl acetate 10/10)
<i>Melting point (°C)</i>	82-83
<i>¹H NMR</i> (300 MHz, CDCl ₃)	δ: 6.26 (br d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H, NH), 4.91 (dd, <i>J</i> = 12.0, 2.9 Hz, 1H, H ₁), 4.45 (br d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H, H ₁), 3.95 (dd, <i>J</i> = 10.0, 4.2 Hz, 1H, H ₃), 3.88 (dd, <i>J</i> = 10.0, 8.2 Hz, 1H, H ₇), 3.85 (br s, 1H, H ₄), 3.72 (dd, <i>J</i> = 10.0, 2.2 Hz, 1H, H ₇), 2.60 (brs, 1H, OH), 2.42-2.33 (m, 1H, H ₂), 2.27-2.19 (m, 1H, H ₅), 2.17-2.08 (m, 1H, H ₆), 2.08-1.98 (m, 1H, H ₆)
<i>¹³C NMR</i> (125 MHz, CDCl ₃)	δ: 72.4 (C ₁), 69.4 (C ₄), 63.0 (C ₃), 62.5 (C ₇), 45.2 (C ₂), 35.2 (C ₅), 25.8 (C ₆)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3499, 3128, 2892, 2093, 1716, 1471, 1455, 1398, 1361, 1272, 1250, 1213, 1181, 1134, 1080, 1064, 1041, 1027, 1004
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₇ H ₁₂ N ₄ O ₄ S 249.0658, found 249.0648

Experimental part: Chapter 3

General procedures

General procedure D for Passerini-Smiles reaction with 2-nitrophenol derivatives

Aldehydes

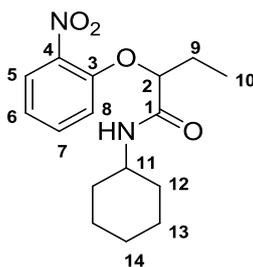
To 1.0 equiv of phenol were added successively 1.0 equiv of DABCO, 2.0 equiv of aldehyde and 1.0 equiv of isocyanide. The resulting mixture was stirred neat at 55 °C during 12 h. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel.

Ketones

To 1.0 equiv of phenol were added successively 1.0 equiv of ketone and 1.0 equiv of isocyanide under inert atmosphere. The resulting mixture was stirred neat at 55 °C during 3 days. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel.

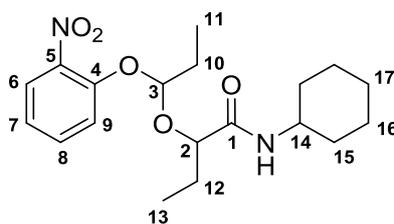
General procedure E for Passerini-Smiles reaction with 2-fluoro-4-nitrophenol derivatives

To 1.0 equiv of phenol were added successively 1.0 equiv of DABCO, 2.0 equiv of aldehyde and 1.0 equiv of isocyanide. The resulting mixture was stirred neat at 80 °C during 12 h. The crude product was dissolved in dichloromethane. The organic layer was washed with NaOH 1M, water, dried over MgSO₄ and then concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel.

***N*-cyclohexyl-2-(2-nitrophenoxy)butanamide (265)**

Compound **265** was prepared according to the general procedure D from 1.0 mmol of 2-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 90/10 to 70/30) as eluent gave the desired product (269 mg, **88%**) as a yellow solid.

<i>Chemical formula</i>	$C_{16}H_{22}N_2O_4$
<i>M (g/mol)</i>	306.36
<i>R_f</i>	0.2 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30)
<i>Melting point (°C)</i>	105-106
<i>¹H NMR</i> (300 MHz, $CDCl_3$)	δ : 7.91 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H, H ₅), 7.54 (ddd, $J = 7.5, 8.4, 1.7$ Hz, 1H, H ₇), 7.15-7.02 (m, 3H, H ₆ , H ₈ and NH), 4.84 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H, H ₂), 3.77 (m, 1H, H ₁₁), 2.11-1.99 (m, 2H, H ₉), 1.98-1.87 (m, 1H, H ₁₂), 1.79-1.50 (m, 4H, H ₁₂ , H ₁₃ and H ₁₄), 1.44-1.04 (m, 5H, H ₁₂ , H ₁₃ and H ₁₄), 0.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, H ₁₀)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, $CDCl_3$)	δ : 168.7 (C ₁), 150.7 (C ₃), 139.8 (C ₄), 134.8 (C ₇), 126.4 (C ₅), 121.4 (C ₆), 115.0 (C ₈), 80.2 (C ₂), 48.0 (C ₁₁), 33.0 (C ₁₂), 32.1 (C ₁₂), 25.5 (C ₁₄), 25.3 (C ₉), 24.7 (C ₁₃), 8.6 (C ₁₀)
<i>IR (Neat, cm^{-1})</i>	3261, 2934, 2854, 1653, 1609, 1558, 1522, 1484, 1446, 1350, 1277, 1245, 1233, 1153, 1089, 1048
<i>HRMS (ESI⁺, m/z)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for $C_{16}H_{23}N_2O_4$ 307.1658, found 307.1654

***N*-cyclohexyl-2-(1-(2-nitrophenoxy)propoxy)butanamide (266)**

Compound **266** was isolated during the Passerini-Smiles the reaction as a mixture of two diastereomers, and one of them cannot be separated from the Passerini-Smiles adduct.

M (g/mol) 364.44

Diastereomer 1 (contaminated by Passerini-Smiles product)

R_f 0.4 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30)

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ: 7.75 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H, H₆), 7.51 (td, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H, H₈), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₉), 7.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₇), 6.12 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H, NH), 5.30 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, H₃), 4.06 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, H₂), 3.72-3.61 (m, 1H, H₁₄), 1.97-1.62 (m, 8H, H₁₀, H₁₂, H₁₅ and H₁₆), 1.61-1.54 (m, 1H, H₁₇), 1.38-1.24 (m, 2H, H₁₆), 1.21-1.01 (m, 3H, H₁₅ and H₁₇), 1.03 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H₁₁), 0.86 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H₁₃)

¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂) δ: 170.5 (C₁), 149.9 (C₄), 141.9 (C₅), 134.0 (C₈), 125.7 (C₆), 122.1 (C₇), 117.9 (C₉), 105.1 (C₃), 79.1 (C₂), 48.1 (C₁₄), 33.4 (C₁₅), 33.3 (C₁₅), 27.6 (C₁₀), 26.8 (C₁₂), 25.9 (C₁₇), 25.22 (C₁₆), 25.17 (C₁₆), 8.9 (C₁₃), 8.8 (C₁₁)

Diastereomer 2

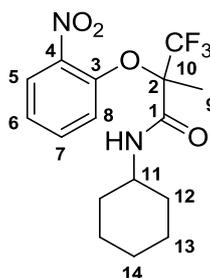
R_f 0.2 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30)

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ: 7.76 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H, H₆), 7.52 (td, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H, H₈), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₉), 7.10 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H₇), 6.42 (br d, *J* = 7.1 Hz, 1H, NH), 5.39 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, H₃), 4.07 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, H₂), 3.72-3.62 (m, 1H, H₁₄), 1.98-1.64 (m, 8H, H₁₀, H₁₂, H₁₅ and H₁₆), 1.64-1.58 (m, 1H, H₁₇), 1.39-1.29 (m, 2H, H₁₆), 1.23-1.08 (m, 3H, H₁₅ and H₁₇), 1.03 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H₁₁), 0.86 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H₁₃)

¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂) δ: 170.4 (C₁), 149.9 (C₄), 141.7 (C₅), 134.1 (C₈), 125.7 (C₆), 122.2 (C₇), 118.0 (C₉), 105.5 (C₃), 79.4 (C₂), 48.2 (C₁₄), 33.4 (C₁₅), 33.0 (C₁₅), 27.6 (C₁₀), 26.1 (C₁₂), 26.0 (C₁₇), 25.3 (C₁₆), 8.7 (C₁₃), 8.5 (C₁₁)

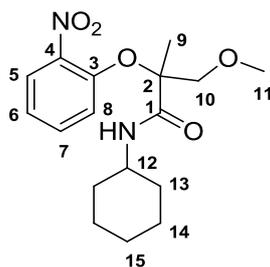
IR (Neat, cm⁻¹) 3301, 2931, 2855, 1654, 1605, 1583, 1524, 1484, 1451, 1350, 1313, 1276, 1249, 1150, 1110, 1087, 1024

HRMS (ESI, *m/z*) [M-H+HCOOH]⁻ calcd. for C₂₀H₂₉N₂O₇ 409.1975, found 409.1990

***N*-cyclohexyl-3,3,3-trifluoro-2-methyl-2-(2-nitrophenoxy)propanamide (271)**

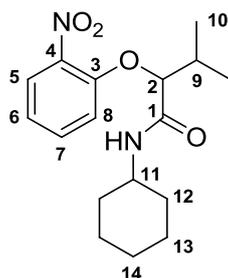
Compound **271** was prepared according to the general procedure D from 2.0 mmol of 2-nitrophenol but with 2 equiv of ketone. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 95/5 to 80/20) as eluent gave the desired product (565 mg, **78%**) as an off-white solid.

<i>Chemical formula</i>	$C_{16}H_{19}F_3N_2O_4$
<i>M (g/mol)</i>	360.33
<i>R_f</i>	0.7 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30)
<i>Melting point (°C)</i>	91-92
<i>¹H NMR</i> (300 MHz, $CDCl_3$)	δ : 7.81 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1H, H_5), 7.54 (ddd, $J = 8.3, 7.6, 1.7$ Hz, 1H, H_7), 7.28 (ddd, $J = 8.1, 7.6, 1.1$ Hz, 1H, H_6), 7.22 (dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1H, H_8), 6.76 (br d, $J = 7.7$ Hz, 1H, NH), 3.91-3.75 (m, 1H, H_{11}), 1.97-1.83 (m, 2H, H_{12}), 1.77-1.55 (m, 3H, H_{13} and H_{14}), 1.66 (s, 3H, H_9), 1.45-1.28 (m, 2H, H_{13}), 1.28-1.09 (m, 3H, H_{12} and H_{14})
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, $CDCl_3$)	δ : 164.0 (C_1), 146.1 (C_3), 144.0 (C_4), 133.6 (C_7), 125.5 (C_5), 125.0 (C_6), 123.3 (q, $J_{C-F} = 287.6$ Hz, C_{10}), 122.9 (C_8), 84.2 (q, $J_{C-F} = 28.8$ Hz, C_2), 49.1 (C_{11}), 32.6 (C_{12}), 32.5 (C_{12}), 25.5 (C_{14}), 24.8 (C_{13}), 15.4 (C_9)
<i>¹⁹F NMR</i> (282 MHz, $CDCl_3$)	δ : -78.0
<i>IR (Neat, cm^{-1})</i>	3307, 2940, 2859, 1664, 1605, 1536, 1481, 1449, 1379, 1360, 1295, 1267, 1240, 1198, 1178, 1134, 1106
<i>HRMS (ESI⁺, m/z)</i>	$[M+H]^+$ calcd. for $C_{16}H_{20}F_3N_2O_4$ 361.1375, found 361.1365

***N*-cyclohexyl-3-methoxy-2-methyl-2-(2-nitrophenoxy)propanamide (272)**

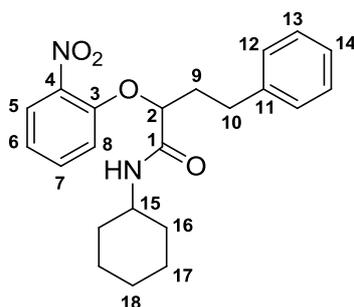
Compound **272** was prepared according to the general procedure D from 2.0 mmol of 2-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in heptane (from 90/10 to 70/30) as eluent gave the desired product (438 mg, **65%**) as a yellow oil.

<i>Chemical formula</i>	$C_{17}H_{24}N_2O_5$
<i>M (g/mol)</i>	336.38
<i>R_f</i>	0.2 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30)
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.84 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.8 Hz, 1H, H ₅), 7.51 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.4, 1.8 Hz, 1H, H ₇), 7.31 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.3 Hz, 1H, H ₈), 7.32-7.24 (m, 1H, NH), 7.18 (ddd, <i>J</i> = 8.1, 7.4, 1.3 Hz, 1H, H ₆), 3.83-3.71 (m, 1H, H ₁₂), 3.71 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H, H ₁₀), 3.50 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H, H ₁₀), 3.22 (s, 3H, H ₁₁), 1.98-1.87 (m, 2H, H ₁₃), 1.78-1.66 (m, 2H, H ₁₄), 1.64-1.55 (m, 1H, H ₁₅), 1.47 (s, 3H, H ₉), 1.42-1.10 (m, 5H, H ₁₃ , H ₁₄ and H ₁₅)
¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃)	δ: 170.1 (C ₁), 148.0 (C ₃), 144.0 (C ₄), 133.6 (C ₇), 125.7 (C ₅), 123.6 (C ₆ or C ₈), 123.5 (C ₆ or C ₈), 86.8 (C ₂), 75.0 (C ₁₀), 59.2 (C ₁₁), 48.4 (C ₁₂), 32.7 (C ₁₃), 25.5 (C ₁₅), 24.8 (C ₁₄), 19.6 (C ₉)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3399, 2930, 2854, 1671, 1602, 1582, 1521, 1478, 1450, 1353, 1239, 1199, 1107
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₇ H ₂₅ N ₂ O ₅ 337.1763, found 337.1752

***N*-cyclohexyl-3-methyl-2-(2-nitrophenoxy)butanamide (273)**

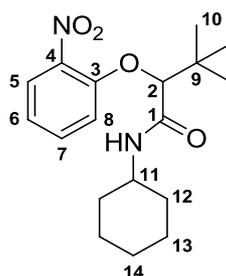
Compound **273** was prepared according to the general procedure D from 1.0 mmol of 2-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 90/10 to 80/20) as eluent gave the desired product (291 mg, **91%**) as a yellow solid.

<i>Chemical formula</i>	$C_{17}H_{24}N_2O_4$
<i>M</i> (g/mol)	320.38
<i>R_f</i>	0.4 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30)
<i>Melting point</i> (°C)	121-122
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.86 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.8 Hz, 1H, H ₅), 7.52 (ddd, <i>J</i> = 8.6, 7.5, 1.8 Hz, 1H, H ₇), 7.11-7.04 (m, 2H, H ₆ and H ₈), 6.93 (br d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H, NH), 4.68 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H, H ₂), 3.83-3.68 (m, 1H, H ₁₁), 2.36 (sept d, <i>J</i> = 6.9, 3.8 Hz, 1H, H ₉), 1.98-1.87 (m, 1H, H ₁₂), 1.76-1.50 (m, 5H, H ₁₂ , H ₁₃ and H ₁₄), 1.43-0.90 (m, 4H, H ₁₂ , H ₁₃ and H ₁₄), 1.06 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H, H ₁₀)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 168.4 (C ₁), 151.0 (C ₃), 140.0 (C ₄), 134.6 (C ₇), 126.0 (C ₅), 121.4 (C ₆ or C ₈), 115.0 (C ₈ or C ₆), 84.0 (C ₂), 47.9 (C ₁₁), 33.0 (C ₁₂), 32.6 (C ₁₂), 31.5 (C ₉), 25.4 (C ₁₄), 24.7 (C ₁₃), 24.6 (C ₁₃), 18.8 (C ₁₀), 17.0 (C ₁₀)
<i>IR</i> (Neat, cm ⁻¹)	3261, 3080, 2937, 2856, 1649, 1607, 1584, 1557, 1521, 1484, 1449, 1388, 1351, 1309, 1276, 1259, 1248, 1233, 1165, 1154, 1091, 1048, 1036
<i>HRMS</i> (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₇ H ₂₅ N ₂ O ₄ 321.1814, found 321.1812

***N*-cyclohexyl-2-(2-nitrophenoxy)-4-phenylbutanamide (274)**

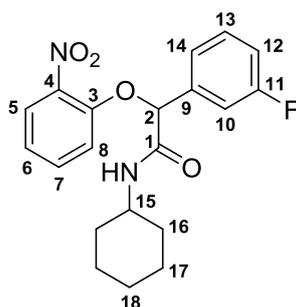
Compound **274** was prepared according to the general procedure D from 2.0 mmol of 2-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 95/5 to 90/10) as eluent gave the desired product (647 mg, **85%**) as a yellow solid.

<i>Chemical formula</i>	$C_{22}H_{26}N_2O_4$
<i>M</i> (g/mol)	382.45
<i>R_f</i>	0.4 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30)
<i>Melting point</i> (°C)	97-98
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.91 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.7 Hz, 1H, H ₅), 7.50 (ddd, <i>J</i> = 8.6, 7.5, 1.7 Hz, 1H, H ₇), 7.28-7.22 (m, 2H, H ₁₃), 7.20-7.14 (m, 3H, H ₁₂ and H ₁₄), 7.13-7.05 (m, 2H, H ₆ and NH), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H, H ₈), 4.84 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H, H ₂), 3.83-3.72 (m, 1H, H ₁₅), 2.86-2.71 (m, 2H, H ₁₀), 2.32 (dt, <i>J</i> = 7.9, 5.4 Hz, 2H, H ₉), 1.97-1.90 (m, 1H, H ₁₆), 1.78-1.68 (m, 2H, H ₁₆ and H ₁₇), 1.67-1.58 (m, 2H, H ₁₇ and H ₁₈), 1.43-1.05 (m, 5H, H ₁₆ , H ₁₇ and H ₁₈)
¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃)	δ: 168.7 (C ₁), 150.4 (C ₃), 140.5 (C ₁₁), 139.8 (C ₄), 134.7 (C ₇), 128.6 (C ₁₂ or C ₁₃), 128.5 (C ₁₃ or C ₁₂), 126.2 (C ₅ and C ₁₄), 121.5 (C ₆), 114.9 (C ₈), 78.6 (C ₂), 48.0 (C ₁₅), 33.9 (C ₉), 32.9 (C ₁₆), 32.7 (C ₁₆), 30.6 (C ₁₀), 25.4 (C ₁₈), 24.7 (C ₁₇), 24.6 (C ₁₇)
<i>IR</i> (Neat, cm ⁻¹)	3263, 3028, 2930, 2853, 1651, 1607, 1582, 1518, 1496, 1482, 1449, 1345, 1307, 1271, 1246, 1165, 1152, 1084, 1047, 1028
<i>HRMS</i> (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₂₂ H ₂₇ N ₂ O ₄ 383.1971, found 383.1972

***N*-cyclohexyl-3,3-dimethyl-2-(2-nitrophenoxy)butanamide (275)**

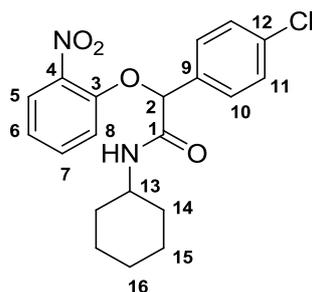
Compound **275** was prepared according to the general procedure D from 1.0 mmol of 2-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 90/10 to 80/20) as eluent gave the desired product (283 mg, **85%**) as a white solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₄
<i>M</i> (g/mol)	334.41
<i>R_f</i>	0.2 (petroleum ether/ethyl acetate 80/20)
<i>Melting point</i> (°C)	126-127
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.83 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.6 Hz, 1H, H ₅), 7.50 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.5, 1.6 Hz, 1H, H ₇), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H, H ₈), 7.07 (ddd, <i>J</i> = 8.1, 7.5, 1.0 Hz, 1H, H ₆), 6.64 (br d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H, NH), 4.46 (s, 1H, H ₂), 3.73-3.67 (m, 1H, H ₁₁), 1.93-1.86 (m, 1H, H ₁₂), 1.72-1.63 (m, 1H, H ₁₃), 1.54-1.45 (m, 3H, H ₁₂ , H ₁₃ and H ₁₄), 1.39-1.07 (m, 4H, H ₁₂ , H ₁₃ and H ₁₄), 1.11 (s, 9H, H ₁₀), 0.94-0.84 (m, 1H, H ₁₂)
¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃)	δ: 167.4 (C ₁), 150.8 (C ₃), 140.1 (C ₄), 134.5 (C ₇), 125.8 (C ₅), 121.4 (C ₆), 114.9 (C ₈), 87.0 (C ₂), 47.8 (C ₁₁), 34.7 (C ₉), 33.1 (C ₁₂), 32.5 (C ₁₂), 26.3 (C ₁₀), 25.4 (C ₁₄), 24.7 (C ₁₃), 24.6 (C ₁₃)
<i>IR</i> (Neat, cm ⁻¹)	3259, 2926, 2853, 1646, 1607, 1584, 1568, 1522, 1479, 1449, 1365, 1344, 1309, 1279, 1248, 1197, 1167, 1151, 1099, 1060, 1019
<i>HRMS</i> (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₈ H ₂₇ N ₂ O ₄ 335.1971, found 335.1973

***N*-cyclohexyl-2-(3-fluorophenyl)-2-(2-nitrophenoxy)acetamide (277)**

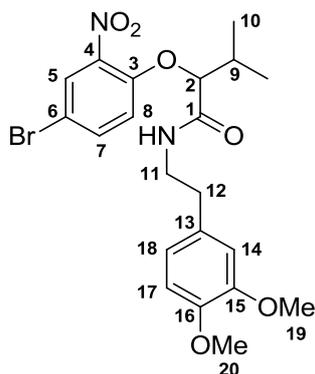
Compound **277** was prepared according to the general procedure D from 1.0 mmol of 2-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 95/5 to 80/20) as eluent gave the desired product (186 mg, **50%**) as an off-white solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₂₀ H ₂₁ FN ₂ O ₄
<i>M (g/mol)</i>	372.40
<i>R_f</i>	0.4 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30)
<i>Melting point (°C)</i>	145-146
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 8.04 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.5 Hz, 1H, H ₅), 7.47 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 7.3, 1.5 Hz, 1H, H ₇), 7.42-7.30 (m, 3H, H ₆ , H ₁₄ and NH), 7.23 (dt, <i>J</i> = 9.2, 2.2 Hz, 1H, H ₁₀), 7.10 (br t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H, H ₆), 7.07-7.00 (m, 1H, H ₁₂), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H, H ₈), 5.63 (s, 1H, H ₂), 3.81-3.71 (m, 1H, H ₁₅), 1.93-1.83 (m, 2H, H ₁₆), 1.77-1.69 (m, 2H, H ₁₇), 1.64-1.58 (m, 1H, H ₁₈), 1.41-1.19 (m, 5H, H ₁₆ , H ₁₇ and H ₁₈)
¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃)	δ: 166.7 (C ₁), 163.1 (d, <i>J</i> _{C-F} = 246.1 Hz, C ₁₁), 150.3 (C ₃), 139.4 (C ₄), 137.9 (d, <i>J</i> _{C-F} = 7.6 Hz, C ₉), 135.2 (C ₇), 130.7 (d, <i>J</i> _{C-F} = 8.3 Hz, C ₁₃), 126.8 (C ₅), 122.3 (d, <i>J</i> _{C-F} = 3.0 Hz, C ₁₄), 122.0 (C ₆), 116.1 (d, <i>J</i> _{C-F} = 21.1 Hz, C ₁₂), 115.9 (C ₈), 113.7 (d, <i>J</i> _{C-F} = 23.0 Hz, C ₁₀), 80.3 (C ₂), 48.3 (C ₁₅), 32.79 (C ₁₆), 32.77 (C ₁₆), 25.5 (C ₁₈), 24.71 (C ₁₇), 24.69 (C ₁₇)
¹⁹ F NMR (282 MHz, CDCl ₃)	δ: -111.6
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3259, 3077, 2921, 2853, 1655, 1610, 1585, 1559, 1525, 1487, 1445, 1372, 1342, 1281, 1266, 1246, 1227, 1171, 1151, 1139, 1103, 1054
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₂₀ H ₂₂ FN ₂ O ₄ 373.1564, found 373.1561

2-(4-chlorophenyl)-N-cyclohexyl-2-(2-nitrophenoxy)acetamide (278)

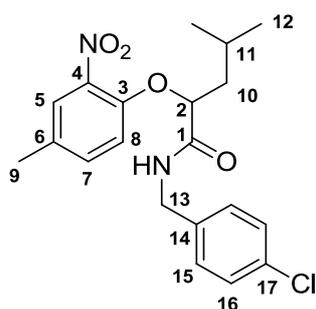
Compound **278** was prepared according to the general procedure D from 2.0 mmol of 2-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 95/5 to 70/30) as eluent gave the desired product (452 mg, **58%**) as a yellow solid.

<i>Chemical formula</i>	$C_{20}H_{21}ClN_2O_4$
<i>M (g/mol)</i>	388.84
<i>R_f</i>	0.5 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30)
<i>Melting point (°C)</i>	147-148
<i>¹H NMR</i> (300 MHz, $CDCl_3$)	δ : 8.03 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1H, H ₅), 7.50-7.31 (m, 6H, H ₇ , H ₁₀ , H ₁₁ and NH), 7.09 (ddd, $J = 8.2, 7.4, 1.1$ Hz, 1H, H ₆), 6.89 (dd, $J = 8.5, 1.1$ Hz, 1H, H ₈), 5.62 (s, 1H, H ₂), 3.75 (m, 1H, H ₁₃), 1.95-1.79 (m, 2H, H ₁₄), 1.77-1.50 (m, 3H, H ₁₅ and H ₁₆), 1.44-1.17 (m, 5H, H ₁₄ , H ₁₅ and H ₁₆)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, $CDCl_3$)	δ : 166.8 (C ₁), 150.2 (C ₃), 139.3 (C ₄), 135.2 (C ₇), 135.1 (C ₁₂), 134.0 (C ₉), 129.3 (C ₁₁), 127.9 (C ₁₀), 126.8 (C ₅), 121.9 (C ₆), 115.9 (C ₈), 80.2 (C ₂), 48.3 (C ₁₃), 32.8 (C ₁₄), 25.5 (C ₁₅), 24.7 (C ₁₆)
<i>IR (Neat, cm^{-1})</i>	3265, 3081, 2918, 2852, 1653, 1609, 1560, 1524, 1490, 1357, 1289, 1244, 1090
<i>HRMS (ESI⁺, m/z)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for $C_{20}H_{22}ClN_2O_4$ 389.1268, found 389.1285

2-(4-bromo-2-nitrophenoxy)-N-(3,4-dimethoxyphenethyl)-3-methylbutanamide (279)

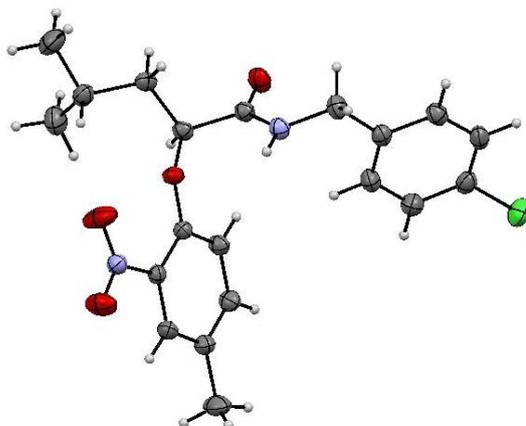
Compound **279** was prepared according to the general procedure D from 1.0 mmol of 4-bromo-2-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (70/30) as eluent gave the desired product (462 mg, **96%**) as a yellow oil.

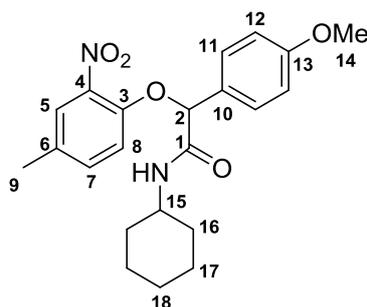
<i>Chemical formula</i>	$C_{21}H_{25}BrN_2O_6$
<i>M (g/mol)</i>	481.34
<i>R_f</i>	0.4 (petroleum ether/ethyl acetate 50/50)
<i>¹H NMR</i> (500 MHz, $CDCl_3$)	δ : 7.95 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H ₅), 7.57 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H, H ₇), 6.86 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H ₈), 6.79 (br t, $J = 5.4$ Hz, 1H, NH), 6.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H ₁₇), 6.63 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, H ₁₄), 6.56 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H, H ₁₈), 4.56 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, H ₂), 3.85 (s, 3H, H ₂₀), 3.82 (s, 3H, H ₁₉), 3.60-3.48 (m, 2H, H ₁₁), 2.74 (dt, $J = 14.0, 7.0$ Hz, 1H, H ₁₂), 2.71 (dt, $J = 14.0, 7.0$ Hz, 1H, H ₁₂), 2.34-2.25 (m, 1H, H ₉), 1.01 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, H ₁₀), 0.99 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, H ₁₀)
<i>¹³C NMR</i> (125 MHz, $CDCl_3$)	δ : 169.1 (C ₁), 150.1 (C ₃), 149.1 (C ₁₅), 147.8 (C ₁₆), 140.2 (C ₄), 137.3 (C ₇), 130.7 (C ₁₃), 128.8 (C ₅), 120.6 (C ₁₈), 116.4 (C ₈), 113.2 (C ₆), 111.7 (C ₁₄), 111.3 (C ₁₇), 84.6 (C ₂), 56.0 (C ₂₀), 55.9 (C ₁₉), 40.1 (C ₁₁), 35.0 (C ₁₂), 31.6 (C ₉), 18.8 (C ₁₀), 17.0 (C ₁₀)
<i>IR (Neat, cm^{-1})</i>	3387, 2966, 1666, 1602, 1514, 1465, 1418, 1345, 1261, 1235, 1156, 1140, 1100, 1026, 1000
<i>HRMS (ESI⁺, m/z)</i>	$[M+H]^+$ calcd. for $C_{21}H_{26}BrN_2O_6$ 481.0974, found 481.0969

***N*-(4-chlorobenzyl)-4-methyl-2-(4-methyl-2-nitrophenoxy)pentanamide (280)**

Compound **280** was prepared according to the general procedure D from 1.0 mmol of 4-methyl-2-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 95/5 to 80/20) as eluent gave the desired product (291 mg, **72%**) as a yellow solid.

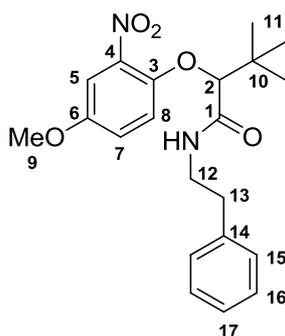
<i>Chemical formula</i>	C ₂₀ H ₂₃ ClN ₂ O ₄
<i>M</i> (g/mol)	390.86
<i>R_f</i>	0.2 (petroleum ether/ethyl acetate 80/20)
<i>Melting point</i> (°C)	102-103
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.60 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H, H ₅), 7.45 (br t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H, NH), 7.31 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.2 Hz, 1H, H ₇), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H, H ₁₆), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H, H ₁₅), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H, H ₈), 4.87 (dd, <i>J</i> = 8.1, 4.0 Hz, 1H, H ₂), 4.43 (dd, <i>J</i> = 14.9, 6.4 Hz, 1H, H ₁₃), 4.34 (dd, <i>J</i> = 14.9, 6.4 Hz, 1H, H ₁₃), 2.35 (s, 3H, H ₉), 1.94-1.77 (m, 3H, H ₁₀ and H ₁₁), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H, H ₁₂), 0.93 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H, H ₁₂)
¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃)	δ: 171.0 (C ₁), 148.3 (C ₃), 139.7 (C ₄), 136.5 (C ₁₄), 135.2 (C ₇), 133.3 (C ₁₇), 131.9 (C ₆), 129.0 (C ₁₅), 128.8 (C ₁₆), 126.2 (C ₅), 114.7 (C ₈), 78.7 (C ₂), 42.5 (C ₁₃), 41.7 (C ₁₀), 24.7 (C ₁₁), 23.2 (C ₁₂), 22.1 (C ₁₂), 20.3 (C ₉)
<i>IR</i> (Neat, cm ⁻¹)	3262, 3062, 2956, 2870, 1651, 1566, 1528, 1490, 1467, 1350, 1282, 1257, 1163, 1088, 1014
<i>HRMS</i> (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₂₀ H ₂₄ ClN ₂ O ₄ 391.1425, found 391.1410
<i>X-Ray structure</i>	



***N*-cyclohexyl-2-(4-methoxyphenyl)-2-(4-methyl-2-nitrophenoxy)acetamide (281)**

Compound **281** was prepared according to the general procedure D from 2.0 mmol of 4-methyl-2-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 90/10 to 80/20) as eluent gave the desired product (317 mg, **40%**) as an off-white solid.

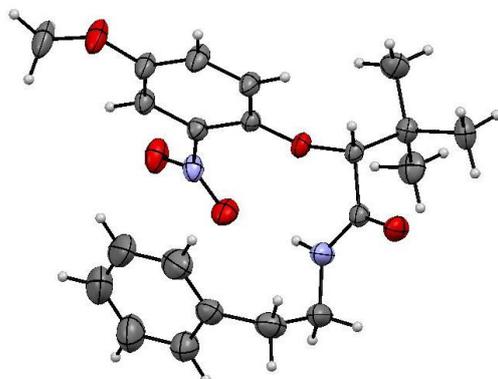
<i>Chemical formula</i>	C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₅
<i>M</i> (g/mol)	398.46
<i>R_f</i>	0.3 (petroleum ether/ethyl acetate 60/40)
<i>Melting point</i> (°C)	133-134
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.80 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H, H ₅), 7.44-7.35 (m, 1H, NH), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H, H ₁₁), 7.23 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.1 Hz, 1H, H ₇), 6.90-6.86 (m, 2H, H ₁₂), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H, H ₈), 5.56 (s, 1H, H ₂), 3.81-3.73 (m, 1H, H ₁₅), 3.78 (s, 3H, H ₁₄), 2.32 (s, 3H, H ₉), 1.93-1.84 (m, 2H, H ₁₆), 1.76-1.69 (m, 2H, H ₁₇), 1.63-1.58 (m, 1H, H ₁₈), 1.40-1.22 (m, 5H, H ₁₆ , H ₁₇ and H ₁₈)
¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃)	δ: 167.7 (C ₁), 160.1 (C ₁₃), 148.4 (C ₃), 139.0 (C ₄), 135.7 (C ₇), 131.6 (C ₆), 128.0 (C ₁₁), 127.7 (C ₁₀), 126.6 (C ₅), 116.1 (C ₈), 114.4 (C ₁₂), 80.6 (C ₂), 55.4 (C ₁₄), 48.1 (C ₁₅), 32.8 (C ₁₆), 25.6 (C ₁₈), 24.7 (C ₁₇), 24.6 (C ₁₇), 20.3 (C ₉)
<i>IR</i> (Neat, cm ⁻¹)	3258, 3080, 2921, 2853, 1651, 1625, 1614, 1531, 1512, 1463, 1445, 1346, 1293, 1266, 1244, 1196, 1175, 1152, 1094, 1054, 1030
<i>HRMS</i> (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₂₂ H ₂₇ N ₂ O ₅ 399.1920, found 399.1913

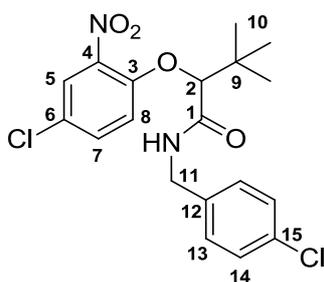
2-(4-methoxy-2-nitrophenoxy)-3,3-dimethyl-N-phenethylbutanamide (282)

Compound **282** was prepared according to the general procedure D from 1.0 mmol of 4-methoxy-2-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 90/10 to 80/20) as eluent gave the desired product (301 mg, **78%**) as a yellow solid.

<i>Chemical formula</i>	$C_{21}H_{26}N_2O_5$
<i>M (g/mol)</i>	386.44
<i>R_f</i>	0.4 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30)
<i>Melting point (°C)</i>	88-89
<i>¹H NMR</i> (500 MHz, $CDCl_3$)	δ : 7.32 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, H ₅), 7.20-7.10 (m, 3H, H ₁₆ and H ₁₇), 7.05-6.99 (m, 3H, H ₇ and H ₁₅), 6.93 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, H ₈), 6.75 (br t, $J = 5.7$ Hz, 1H, NH), 4.34 (s, 1H, H ₂), 3.82 (s, 3H, H ₉), 3.57 (dq, $J = 13.5, 6.6$ Hz, 1H, H ₁₂), 3.47 (ddt, $J = 13.6, 5.4, 7.2$ Hz, 1H, H ₁₂), 2.73 (dt, $J = 16.6, 7.1$ Hz, 1H, H ₁₃), 2.70 (dt, $J = 16.6, 7.1$ Hz, 1H, H ₁₃), 1.04 (s, 9H, H ₁₁)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, $CDCl_3$)	δ : 168.9 (C ₁), 153.4 (C ₆), 145.0 (C ₃), 139.5 (C ₄), 138.3 (C ₁₄), 128.5 (C ₁₅ and C ₁₆), 126.5 (C ₁₇), 121.0 (C ₇), 115.6 (C ₈), 110.5 (C ₅), 87.2 (C ₂), 56.2 (C ₉), 40.0 (C ₁₂), 35.4 (C ₁₃), 34.9 (C ₁₀), 26.3 (C ₁₁)
<i>IR (Neat, cm^{-1})</i>	3026, 2959, 1660, 1520, 1492, 1442, 1346, 1289, 1277, 1256, 1219, 1164, 1092, 1082, 1051, 1035, 1004
<i>HRMS (ESI⁺, m/z)</i>	$[M+H]^+$ calcd. for $C_{21}H_{27}N_2O_5$ 387.1920, found 387.1929

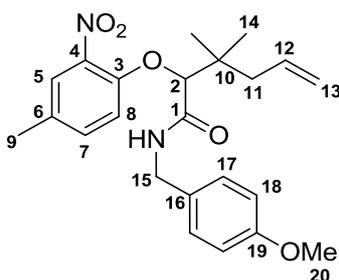
X-Ray structure



2-(4-chloro-2-nitrophenoxy)-N-(4-chlorobenzyl)-3,3-dimethylbutanamide (283)

Compound **283** was prepared according to the general procedure D from 1.0 mmol of 4-chloro-2-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 95/5 to 90/10) as eluent gave the desired product (352 mg, **86%**) as a yellow solid.

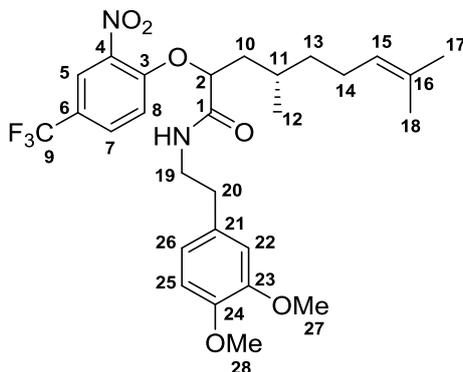
<i>Chemical formula</i>	C ₁₉ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₄
<i>M (g/mol)</i>	411.28
<i>R_f</i>	0.3 (petroleum ether/ethyl acetate 80/20)
<i>Melting point (°C)</i>	130-131
<i>¹H NMR</i> (300 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.77 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H, H ₅), 7.44 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.6 Hz, 1H, H ₇), 7.18 (m, 2H, H ₁₄), 7.03-6.97 (m, 4H, H ₈ , H ₁₃ and NH), 4.48 (s, 1H, H ₂), 4.40 (dd, <i>J</i> = 14.6, 6.6 Hz, 1H, H ₁₁), 4.30 (dd, <i>J</i> = 14.6, 5.6 Hz, 1H, H ₁₁), 1.09 (s, 9H, H ₁₀)
<i>¹³C NMR</i> (125 MHz, CDCl ₃)	δ: 168.3 (C ₁), 149.4 (C ₃), 140.0 (C ₄), 136.4 (C ₁₂), 134.4 (C ₇), 133.5 (C ₁₅), 129.1 (C ₁₃), 128.8 (C ₁₄), 126.9 (C ₆), 125.8 (C ₅), 116.2 (C ₈), 87.7 (C ₂), 42.6 (C ₁₁), 35.0 (C ₉), 26.3 (C ₁₀)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	2959, 2873, 1669, 1610, 1517, 1494, 1480, 1434, 1399, 1348, 1313, 1271, 1248, 1163, 1118, 1090, 1077, 1052, 1001
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₉ H ₂₁ Cl ₂ N ₂ O ₄ 411.0878, found 411.0865

***N*-(4-methoxybenzyl)-3,3-dimethyl-2-(4-methyl-2-nitrophenoxy)hex-5-enamide (284)**

Compound **284** was prepared according to the general procedure D from 1.0 mmol of 4-methyl-2-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 90/10 to 80/20) as eluent gave the desired product (344 mg, **83%**) as a yellow solid.

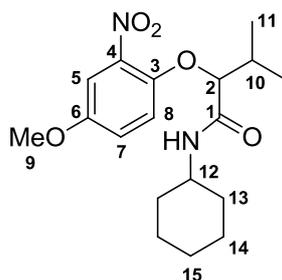
<i>Chemical formula</i>	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₅
<i>M (g/mol)</i>	412.48
<i>R_f</i>	0.3 (petroleum ether/ethyl acetate 80/20)
<i>Melting point (°C)</i>	64-65
<i>¹H NMR</i> (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.56 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H, H ₅), 7.26 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.3 Hz, 1H, H ₇), 7.07 (br t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H, NH), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H, H ₁₇), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H, H ₈), 6.70 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H, H ₁₈), 5.87-5.76 (m, 1H, H ₁₂), 5.04 (dd, <i>J</i> = 10.1, 1.4 Hz, 1H, H ₁₃), 4.96 (dd, <i>J</i> = 17.0, 1.4 Hz, 1H, H ₁₃), 4.55 (s, 1H, H ₂), 4.35 (dd, <i>J</i> = 14.5, 6.0 Hz, 1H, H ₁₅), 4.28 (dd, <i>J</i> = 14.5, 6.0 Hz, 1H, H ₁₅), 3.75 (s, 3H, H ₂₀), 2.33 (s, 3H, H ₉), 2.26 (dd, <i>J</i> = 13.7, 7.8 Hz, 1H, H ₁₁), 2.11 (dd, <i>J</i> = 13.7, 6.8 Hz, 1H, H ₁₁), 1.08 (s, 3H, H ₁₄), 1.06 (s, 3H, H ₁₄)
<i>¹³C NMR</i> (125 MHz, CDCl ₃)	δ: 168.7 (C ₁), 158.9 (C ₁₉), 148.5 (C ₃), 139.5 (C ₄), 135.1 (C ₇), 134.1 (C ₁₂), 131.6 (C ₆), 130.1 (C ₁₆), 128.9 (C ₁₇), 126.0 (C ₅), 118.7 (C ₁₃), 114.7 (C ₈), 114.0 (C ₁₈), 85.1 (C ₂), 55.3 (C ₂₀), 43.7 (C ₁₁), 42.6 (C ₁₅), 37.8 (C ₁₀), 23.5 (C ₁₄), 23.4 (C ₁₄), 20.3 (C ₉)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3381, 2967, 2932, 2837, 1666, 1613, 1575, 1527, 1512, 1465, 1440, 1390, 1349, 1320, 1301, 1277, 1245, 1174, 1158, 1111, 1086, 1034, 1001
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₂₃ H ₂₉ N ₂ O ₅ 413.2076, found 413.2081

***N*-(3,4-dimethoxyphenethyl)-4,8-dimethyl-2-(2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenoxy)non-7-enamide (285)**



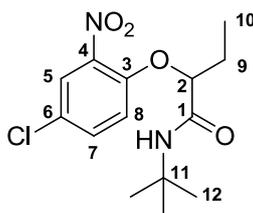
Compound **285** was prepared according to the general procedure D from 2.0 mmol of (4-trifluoromethyl)-2-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 95/5 to 90/10) as eluent gave the desired product (908 mg, **82%**) as a 1:1 mixture of unseparable diastereomers (yellow oil). a yellow oil.

<i>Chemical formula</i>	$C_{28}H_{35}F_3N_2O_6$
<i>M</i> (g/mol)	552.58
<i>R_f</i>	0.3 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30)
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	<p>δ: 8.12 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 0.5H, H₅), 8.11 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 0.5H, H₅), 7.75 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Hz, 0.5H, H₇), 7.74 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Hz, 0.5H, H₇), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 0.5H, H₈), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 0.5H, H₈), 6.78 (br t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 0.5H, NH), 6.78 (br t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 0.5H, NH), 6.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 0.5H, H₂₅), 6.66 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 0.5H, H₂₅), 6.64 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 0.5H, H₂₂), 6.63 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 0.5H, H₂₂), 6.56 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 0.5H, H₂₆), 6.54 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 0.5H, H₂₆), 5.05 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 0.5H, H₁₅), 4.99 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 0.5H, H₁₅), 4.88-4.82 (m, 1H, H₂), 3.83 (s, 3H, H₂₈), 3.81 (s, 3H, H₂₇), 3.62-3.45 (m, 2H, H₁₉), 2.73 (br t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H, H₂₀), 2.05-1.57 (m, 5H, H₉, H₁₁ and H₁₄), 1.66 (s, 1.5H, H₁₇), 1.61 (s, 1.5H, H₁₇), 1.58 (s, 1.5H, H₁₈), 1.54 (s, 1.5H, H₁₈), 1.39-1.11 (m, 2H, H₁₃), 0.94 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1.5H, H₁₂), 0.89 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1.5H, H₁₂)</p>
¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃)	<p>δ: 170.0 (C₁), 169.9 (C₁), 152.9 (C₃), 152.8 (C₃), 149.1 (C₂₃), 147.8 (C₂₄), 139.5 (C₄), 139.4 (C₄), 131.8 (C₁₆), 131.7 (C₁₆), 131.4 (q, <i>J</i>_{C-F} = 3.3 Hz, C₇), 130.6 (C₂₁), 130.5 (C₂₁), 124.5 (C₆), 124.4 (C₆), 124.2 (C₁₅), 124.1 (C₁₅), 123.7 (q, <i>J</i>_{C-F} = 3.9 Hz, C₅), 122.9 (q, <i>J</i>_{C-F} = 272.2 Hz, C₉), 120.6 (C₂₆), 115.2 (C₈), 115.1 (C₈), 111.8 (C₂₂), 111.7 (C₂₂), 111.3 (C₂₅), 111.2 (C₂₅), 79.3 (C₂), 79.2 (C₂), 55.9 (C₂₇ or C₂₈), 55.8 (C₂₈ or C₂₇), 40.3 (C₁₉), 40.2 (C₁₉), 40.0 (C₁₀), 39.9 (C₁₀), 37.4 (C₁₃), 36.4 (C₁₃), 35.0 (C₂₀), 34.9 (C₂₀), 29.0 (C₁₁), 28.8 (C₁₁), 25.7 (C₁₇), 25.6 (C₁₇), 25.3 (C₁₄), 25.1 (C₁₄), 19.9 (C₁₂), 19.1 (C₁₂), 17.7 (C₁₈), 17.6 (C₁₈)</p>
¹⁹ F NMR (282 MHz, CDCl ₃)	δ: -62.2
IR (Neat, cm ⁻¹)	3393, 2932, 1671, 1627, 1590, 1539, 1515, 1453, 1419, 1357, 1324, 1261, 1236, 1157, 1128, 1093, 1027
HRMS (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₂₈ H ₃₆ F ₃ N ₂ O ₆ 553.2525, found 553.2526

***N*-cyclohexyl-2-(4-methoxy-2-nitrophenoxy)-3-methylbutanamide (286)**

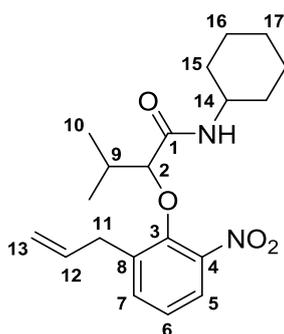
Compound **286** was prepared according to the general procedure D from 1.0 mmol of 4-methoxy-2-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 90/10 to 70/30) as eluent gave the desired product (238 mg, **68%**) as a yellow solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₅
<i>M (g/mol)</i>	350.41
<i>R_f</i>	0.3 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30)
<i>Melting point (°C)</i>	120-121
<i>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 7.37 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H, H ₅), 7.07 (dd, <i>J</i> = 9.3, 3.0 Hz, 1H, H ₇), 6.99 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H, H ₈), 6.94 (br d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H, NH), 4.58 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H, H ₂), 3.81 (s, 3H, H ₉), 3.80-3.67 (m, 1H, H ₁₀), 2.39-2.26 (m, 1H, H ₁₂), 1.97-1.85 (m, 1H, H ₁₃), 1.73-1.50 (m, 4H, H ₁₄ and H ₁₅), 1.43-0.94 (m, 5H, H ₁₃ , H ₁₄ and H ₁₅), 1.05 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H, H ₁₁), 1.04 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H, H ₁₁)
<i>¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 168.7 (C ₁), 153.5 (C ₆), 145.2 (C ₃), 139.8 (C ₄), 121.2 (C ₇), 116.3 (C ₈), 110.2 (C ₅), 84.5 (C ₂), 56.2 (C ₉), 48.0 (C ₁₀), 33.1 (C ₁₃), 32.7 (C ₁₃), 31.5 (C ₁₂), 25.5 (C ₁₅), 24.8 (C ₁₄), 24.7 (C ₁₄), 18.9 (C ₁₁), 17.0 (C ₁₁)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3262, 2924, 2852, 1651, 1526, 1495, 1469, 1440, 1354, 1308, 1265, 1245, 1224, 1186, 1154, 1094, 1040, 1027
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₈ H ₂₇ N ₂ O ₅ 351.1920, found 351.1903

***N*-(*tert*-butyl)-2-(4-chloro-2-nitrophenoxy)butanamide (287)**

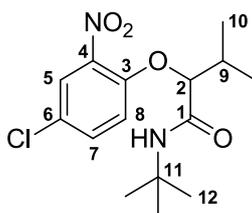
Compound **287** was prepared according to the general procedure D from 2.0 mmol of 4-methoxy-2-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 90/10 to 80/20) as eluent gave the desired product (500 mg, **79%**) as an off-white solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₄ H ₁₉ ClN ₂ O ₄
<i>M</i> (g/mol)	314.76
<i>R_f</i>	0.5 (petroleum ether/ethyl acetate 80/20)
<i>Melting point</i> (°C)	107-108
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.92 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H, H ₅), 7.51 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.5 Hz, 1H, H ₇), 7.02 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H, H ₈), 6.88 (br s, 1H, NH), 4.70 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H, H ₂), 2.12-1.93 (m, 2H, H ₉), 1.36 (s, 9H, H ₁₂), 0.97 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H, H ₁₀)
¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃)	δ: 168.4 (C ₁), 149.3 (C ₃), 139.8 (C ₄), 134.6 (C ₇), 126.4 (C ₆), 126.2 (C ₅), 116.3 (C ₈), 80.8 (C ₂), 51.5 (C ₁₁), 28.7 (C ₁₂), 25.1 (C ₉), 8.4 (C ₁₀)
<i>IR</i> (Neat, cm ⁻¹)	3308, 2973, 1655, 1606, 1555, 1527, 1481, 1461, 1393, 1349, 1270, 1249, 1221, 1163, 1120, 1107, 1057
<i>HRMS</i> (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₄ H ₂₀ ClN ₂ O ₄ 315.1112, found 315.1106

2-(2-allyl-6-nitrophenoxy)-N-cyclohexyl-3-methylbutanamide (288)

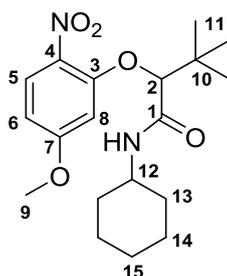
Compound **288** was prepared according to the general procedure D from 1.0 mmol of 2-allyl-6-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 100/0 to 98/2) as eluent gave the desired product (213 mg, **55%**) as a white solid.

<i>Chemical formula</i>	$C_{20}H_{28}N_2O_4$
<i>M (g/mol)</i>	360.20
<i>R_f</i>	0.5 (petroleum ether/ethyl acetate 90/10)
<i>Melting point (°C)</i>	90-91
<i>¹H NMR</i> (300 MHz, $CDCl_3$)	δ : 7.63 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H, H ₅), 7.49 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H, H ₇), 7.14 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H ₈), 6.51 (br d, $J = 8.2$ Hz, 1H, NH), 5.93 (ddt, $J = 17.1, 10.2, 6.3$ Hz, 1H, H ₁₂), 5.18 (dq, $J = 10.2, 1.4$ Hz, 1H, H ₁₃), 5.10 (dq, $J = 17.1, 1.4$ Hz, 1H, H ₁₃), 4.24 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H ₂), 3.88-3.73 (m, 1H, H ₁₁), 3.59-3.41 (m, 2H, H ₁₁), 2.11 (sept d, $J = 6.9, 3.9$ Hz, 1H, H ₉), 1.95-1.80 (m, 2H, H ₁₅), 1.77-1.53 (m, 3H, H ₁₆ and H ₁₇), 1.45-1.26 (m, 2H, H ₁₆), 1.26-1.08 (m, 3H, H ₁₅ and H ₁₇), 1.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H ₁₀), 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H ₁₀)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, $CDCl_3$)	δ : 167.9 (C ₁), 149.0 (C ₃), 144.0 (C ₄), 135.5 (C ₇), 135.2 (C ₁₂), 135.1 (C ₈), 123.7 (C ₅ and C ₆), 117.7 (C ₁₃), 89.2 (C ₂), 48.0 (C ₁₄), 34.6 (C ₁₁), 33.2 (C ₁₅), 32.8 (C ₁₅), 31.9 (C ₉), 25.6 (C ₁₇), 24.9 (C ₁₆), 18.2 (C ₁₀), 17.4 (C ₁₀)
<i>IR (Neat, cm^{-1})</i>	3285, 3078, 2960, 2927, 2855, 1650, 1600, 1553, 1526, 1449, 1346, 1284, 1249, 1233, 1219, 1180, 1152, 1106, 1087, 1010
<i>HRMS (ESI⁺, m/z)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for $C_{20}H_{29}N_2O_4$ 361.2127, found 361.2123

***N*-(*tert*-butyl)-2-(4-chloro-2-nitrophenoxy)-3-methylbutanamide (289)**

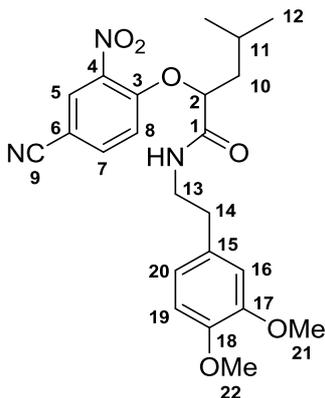
Compound **289** was prepared according to the general procedure D from 1.0 mmol of 4-chloro-6-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 95/5 to 90/10) as eluent gave the desired product (224 mg, **68%**) as an off-white solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₅ H ₂₁ ClN ₂ O ₄
<i>M</i> (g/mol)	328.79
<i>R_f</i>	0.6 (petroleum ether/ethyl acetate 80/20)
<i>Melting point</i> (°C)	111-112
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.87 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H, H ₅), 7.50 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.7 Hz, 1H, H ₇), 7.03 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H, H ₈), 6.68 (br s, 1H, NH), 4.51 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H, H ₂), 2.32 (sept d, <i>J</i> = 6.9, 4.1 Hz, 1H, H ₉), 1.31 (s, 9H, H ₁₂), 1.06 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H, H ₁₀), 1.04 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H, H ₁₀)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 168.2 (C ₁), 149.7 (C ₃), 140.0 (C ₄), 134.4 (C ₇), 126.5 (C ₆), 125.9 (C ₅), 116.2 (C ₈), 84.7 (C ₂), 51.5 (C ₁₁), 31.5 (C ₉), 28.6 (C ₁₂), 18.7 (C ₁₀), 17.2 (C ₁₀)
<i>IR</i> (Neat, cm ⁻¹)	3275, 3082, 2972, 1649, 1605, 1531, 1483, 1470, 1391, 1361, 1277, 1250, 1223, 1162, 1119, 1031, 1010
<i>HRMS</i> (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₅ H ₂₂ ClN ₂ O ₄ 329.1268, found 329.1271

***N*-cyclohexyl-2-(4-methoxy-2-nitrophenoxy)-3,3-dimethylbutanamide (290)**

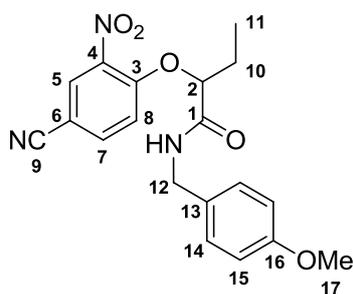
Compound **290** was prepared according to the general procedure D from 1.0 mmol of 5-methoxy-6-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 95/5 to 80/20) as eluent gave the desired product (247 mg, **68%**) as a yellow solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₅
<i>M (g/mol)</i>	364.44
<i>R_f</i>	0.7 (petroleum ether/ethyl acetate 60/40)
<i>Melting point (°C)</i>	140-141
<i>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 7.97-7.92 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H, H ₅), 6.80 (br d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H, NH), 6.57-6.52 (m, 2H, H ₆ and H ₈), 4.44 (s, 1H, H ₂), 3.85 (s, 3H, H ₉), 3.77-3.66 (m, 1H, H ₁₂), 1.96-1.85 (m, 1H, H ₁₃), 1.72-1.64 (m, 1H, H ₁₄), 1.57-1.49 (m, 3H, H ₁₃ and H ₁₅), 1.40-1.08 (m, 4H, H ₁₃ and H ₁₄), 1.12 (s, 9H, H ₁₁), 0.98-0.88 (m, 1H, H ₁₃)
<i>¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 167.4 (C ₁), 165.0 (C ₇), 153.5 (C ₃), 133.2 (C ₄), 128.3 (C ₅), 106.8 (C ₈), 100.5 (C ₆), 87.2 (C ₂), 56.1 (C ₉), 47.9 (C ₁₂), 34.8 (C ₁₀), 33.1 (C ₁₃), 32.6 (C ₁₃), 26.3 (C ₁₁), 25.4 (C ₁₅), 24.7 (C ₁₄), 24.6 (C ₁₄)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3315, 2930, 2855, 1646, 1591, 1540, 1512, 1480, 1466, 1446, 1397, 1367, 1345, 1312, 1287, 1264, 1249, 1228, 1207, 1172, 1090, 1058, 1030, 1018
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₉ H ₂₉ N ₂ O ₅ 365.2076, found 365.2079

2-(4-cyano-2-nitrophenoxy)-*N*-(3,4-dimethoxyphenethyl)-4-methylpentanamide (291)

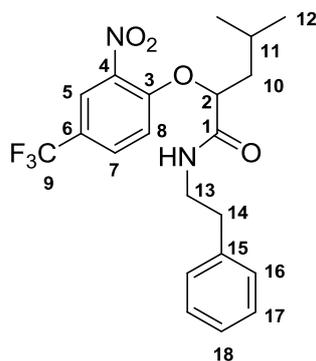
Compound **291** was prepared according to the general procedure D from 1.0 mmol of 4-hydroxy-3-nitrobenzonitrile. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 90/10 to 50/50) as eluent gave the desired product (327 mg, **74%**) as a yellow oil.

<i>Chemical formula</i>	$C_{23}H_{27}N_3O_6$
<i>M (g/mol)</i>	441.48
<i>R_f</i>	0.4 (petroleum ether/ethyl acetate 50/50)
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 8.11 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H, H ₅), 7.74 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.0 Hz, 1H, H ₇), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H, H ₈), 6.67 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H, H ₁₉), 6.62 (br t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H, NH), 6.60 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H, H ₁₆), 6.55 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.9 Hz, 1H, H ₂₀), 4.81 (dd, <i>J</i> = 8.4, 3.9 Hz, 1H, H ₂), 3.86 (s, 3H, H ₂₂), 3.82 (s, 3H, H ₂₁), 3.58 (dq, <i>J</i> = 13.5, 6.8 Hz, 1H, H ₁₃), 3.51 (dtd, <i>J</i> = 13.5, 6.9, 5.3 Hz, 1H, H ₁₃), 2.75 (dd, <i>J</i> = 14.1, 6.8 Hz, 1H, H ₁₄), 2.71 (dd, <i>J</i> = 14.1, 6.8 Hz, 1H, H ₁₄), 1.90-1.81 (m, 1H, H ₁₀), 1.81-1.72 (m, 2H, H ₁₀ and H ₁₁), 0.94 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H, H ₁₂), 0.89 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H, H ₁₂)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 169.5 (C ₁), 153.5 (C ₃), 149.0 (C ₁₇), 147.7 (C ₁₈), 139.6 (C ₄), 137.9 (C ₇), 130.3 (C ₁₅), 130.0 (C ₅), 120.5 (C ₂₀), 116.4 (C ₉), 115.6 (C ₈), 111.6 (C ₁₉), 111.2 (C ₁₆), 105.6 (C ₆), 79.5 (C ₂), 56.0 (C ₂₂), 55.9 (C ₂₁), 41.4 (C ₁₀), 40.0 (C ₁₃), 34.7 (C ₁₄), 24.6 (C ₁₁), 23.0 (C ₁₂), 21.9 (C ₁₂)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3396, 2959, 2235, 1671, 1615, 1536, 1515, 1493, 1465, 1418, 1355, 1260, 1235, 1157, 1141, 1085, 1027
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₂₃ H ₂₈ N ₃ O ₆ 442.1978, found 442.1982

2-(4-cyano-2-nitrophenoxy)-N-(4-methoxybenzyl)butanamide (292)

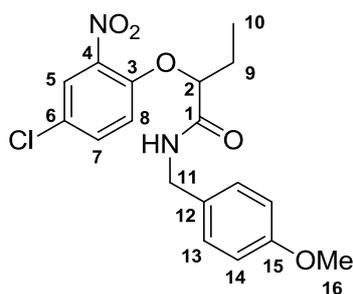
Compound **292** was prepared according to the general procedure D from 1.0 mmol of 4-hydroxy-3-nitrobenzonitrile. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 90/10 to 60/40) as eluent gave the desired product (226 mg, **61%**) as a yellow oil.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₅
<i>M (g/mol)</i>	369.37
<i>R_f</i>	0.2 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30)
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	δ: 8.17 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H, H ₅), 7.80 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.1 Hz, 1H, H ₇), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H, H ₈), 7.19-7.00 (m, 3H, H ₁₄ and NH), 6.81 (m, 2H, H ₁₅), 4.92 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H, H ₂), 4.40 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H, H ₁₂), 3.78 (s, 3H, H ₁₇), 2.18-2.00 (m, 2H, H ₁₀), 1.00 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H, H ₁₁)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 168.6 (C ₁), 159.2 (C ₁₆), 153.6 (C ₃), 139.8 (C ₄), 138.1 (C ₇), 130.3 (C ₅), 129.6 (C ₁₃), 129.1 (C ₁₄), 116.4 (C ₉), 116.1 (C ₈), 114.2 (C ₁₅), 105.7 (C ₆), 81.4 (C ₂), 55.4 (C ₁₇), 42.9 (C ₁₂), 25.4 (C ₁₀), 8.8 (C ₁₁)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3262, 3073, 2973, 2938, 2234, 1647, 1615, 1533, 1514, 1496, 1460, 1441, 1357, 1283, 1250, 1175, 1136, 1103, 1087, 1061, 1028
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₉ H ₂₀ N ₃ O ₅ 370.1403, found 370.1404

4-methyl-2-(2-nitro-4-(trifluoromethyl)phenoxy)-*N*-phenethylpentanamide (293)

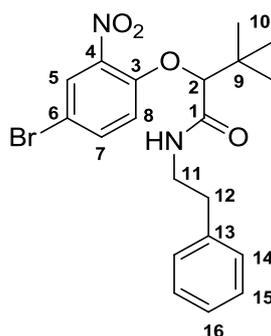
Compound **293** was prepared according to the general procedure D from 1.0 mmol of (4-trifluoromethyl)-2-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 95/5 to 80/20) as eluent gave the desired product (286 mg, **67%**) as a yellow solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₂₁ H ₂₃ F ₃ N ₂ O ₄
<i>M (g/mol)</i>	424.41
<i>R_f</i>	0.6 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30)
<i>Melting point (°C)</i>	79-80
<i>¹H NMR</i> (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 8.07 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H, H ₅), 7.73 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.0 Hz, 1H, H ₇), 7.17-7.12 (m, 3H, H ₁₇ and H ₁₈), 7.08 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H, H ₈), 7.01 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.9 Hz, 2H, H ₁₆), 6.71 (br t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H, NH), 4.82 (dd, <i>J</i> = 8.4, 3.9 Hz, 1H, H ₂), 3.64 (dq, <i>J</i> = 13.5, 6.8 Hz, 1H, H ₁₃), 3.50 (dq, <i>J</i> = 13.5, 6.8 Hz, 1H, H ₁₃), 2.78 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H, H ₁₄), 1.89-1.72 (m, 3H, H ₁₀ and H ₁₁), 0.94 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H, H ₁₂), 0.89 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H, H ₁₂)
<i>¹³C NMR</i> (125 MHz, CDCl ₃)	δ: 170.0 (C ₁), 152.8 (C ₃), 139.5 (C ₄), 138.1 (C ₁₅), 131.4 (q, <i>J</i> _{C-F} = 3.4 Hz, C ₇), 128.6 (C ₁₆ or C ₁₇), 128.5 (C ₁₇ or C ₁₆), 126.6 (C ₁₈), 124.1 (q, <i>J</i> _{C-F} = 34.4 Hz, C ₆), 123.8 (q, <i>J</i> _{C-F} = 3.7 Hz, C ₅), 122.9 (q, <i>J</i> _{C-F} = 273.1 Hz, C ₉), 115.1 (C ₈), 79.3 (C ₂), 41.6 (C ₁₀), 40.0 (C ₁₃), 35.3 (C ₁₄), 24.7 (C ₁₁), 23.1 (C ₁₂), 21.9 (C ₁₂)
<i>¹⁹F NMR</i> (282 MHz, CDCl ₃)	δ: -62.2
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3250, 3086, 2957, 2873, 1654, 1627, 1540, 1506, 1468, 1455, 1368, 1326, 1297, 1275, 1251, 1234, 1189, 1163, 1129, 1100, 1073
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₂₁ H ₂₄ F ₃ N ₂ O ₄ 425.1688, found 425.1690

2-(4-chloro-2-nitrophenoxy)-N-(4-methoxybenzyl)butanamide (294)

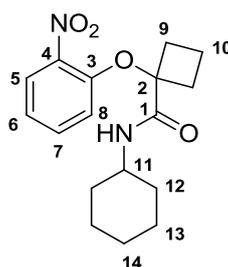
Compound **294** was prepared according to the general procedure D from 2.0 mmol of 4-chloro-2-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 90/10 to 80/20) as eluent gave the desired product (631 mg, **83%**) as a yellow solid.

<i>Chemical formula</i>	$C_{18}H_{19}ClN_2O_5$
<i>M (g/mol)</i>	378.81
<i>R_f</i>	0.3 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30)
<i>Melting point (°C)</i>	103-104
<i>¹H NMR</i> (300 MHz, $CDCl_3$)	δ : 7.85 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H ₅), 7.48 (dd, $J = 9.1, 2.7$ Hz, 1H, H ₇), 7.27 (br t, $J = 5.7$ Hz, 1H, NH), 7.11 (m, 2H, H ₁₃), 7.01 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H ₈), 6.80 (m, 2H, H ₁₄), 4.82 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H, H ₂), 4.42 (dd, $J = 14.6, 6.1$ Hz, 1H, H ₁₁), 4.37 (dd, $J = 14.6, 6.1$ Hz, 1H, H ₁₁), 3.78 (s, 3H, H ₁₆), 2.11-1.98 (m, 2H, H ₉), 0.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H ₁₀)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, $CDCl_3$)	δ : 169.4 (C ₁), 159.1 (C ₁₅), 149.3 (C ₃), 139.9 (C ₄), 134.6 (C ₇), 129.9 (C ₁₂), 129.0 (C ₁₃), 126.7 (C ₆), 126.1 (C ₅), 116.4 (C ₈), 114.1 (C ₁₄), 81.0 (C ₂), 55.4 (C ₁₆), 42.8 (C ₁₁), 25.5 (C ₉), 8.8 (C ₁₀)
<i>IR (Neat, cm^{-1})</i>	3274, 3066, 2932, 1643, 1611, 1526, 1513, 1483, 1459, 1437, 1353, 1301, 1272, 1248, 1229, 1181, 1162, 1138, 1121, 1105, 1060, 1029, 1000
<i>HRMS (ESI⁺, m/z)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for $C_{18}H_{20}ClN_2O_5$ 379.1061, found 379.1063

2-(4-bromo-2-nitrophenoxy)-3,3-dimethyl-N-phenethylbutanamide (295)

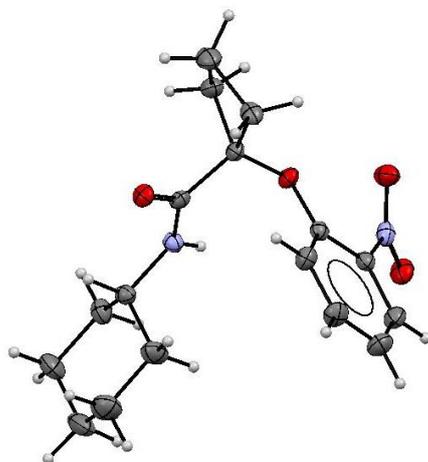
Compound **295** was prepared according to the general procedure D from 1.0 mmol of 4-bromo-2-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 95/5 to 90/10) as eluent gave the desired product (338 mg, **78%**) as a yellow solid.

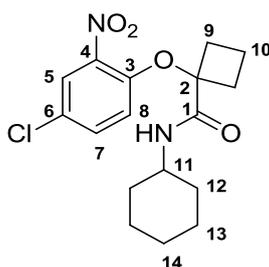
<i>Chemical formula</i>	$C_{20}H_{23}BrN_2O_4$
<i>M (g/mol)</i>	435.31
<i>R_f</i>	0.3 (petroleum ether/ethyl acetate 80/20)
<i>Melting point (°C)</i>	62-63
<i>¹H NMR</i> (500 MHz, $CDCl_3$)	δ : 7.89 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H ₅), 7.54 (dd, $J = 9.1, 2.5$ Hz, 1H, H ₇), 7.20-7.12 (m, 3H, H ₁₅ and H ₁₆), 7.01-6.97 (m, 2H, H ₁₄), 6.86 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H ₈), 6.58-6.50 (m, 1H, NH), 4.35 (s, 1H, H ₂), 3.62 (dq, $J = 13.6, 6.7$ Hz, 1H, H ₁₁), 3.47 (dtd, $J = 13.6, 6.9, 5.2$ Hz, 1H, H ₁₁), 2.73 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, H ₁₂), 1.03 (s, 9H, H ₁₀)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, $CDCl_3$)	δ : 168.2 (C ₁), 149.9 (C ₃), 140.0 (C ₄), 138.0 (C ₁₃), 137.3 (C ₇), 128.8 (C ₅), 128.6 (C ₁₄ or C ₁₅), 128.4 (C ₁₅ or C ₁₄), 126.5 (C ₁₆), 116.1 (C ₈), 113.0 (C ₆), 87.3 (C ₂), 39.8 (C ₁₁), 35.2 (C ₁₂), 34.8 (C ₉), 26.2 (C ₁₀)
<i>IR (Neat, cm^{-1})</i>	2959, 1663, 1603, 1522, 1477, 1396, 1338, 1262, 1246, 1163, 1095, 1048
<i>HRMS (ESI⁺, m/z)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for $C_{20}H_{24}BrN_2O_4$ 435.0919, found 435.0904

***N*-cyclohexyl-1-(2-nitrophenoxy)cyclobutanecarboxamide (297)**

Compound **297** was prepared according to the general procedure D from 2.0 mmol of 2-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in heptane (from 95/5 to 80/20) as eluent gave the desired product (263 mg, **41%**) as a yellow solid.

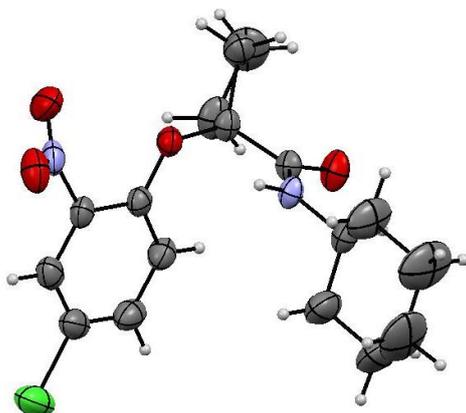
<i>Chemical formula</i>	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₄
<i>M (g/mol)</i>	318,37
<i>R_f</i>	0.3 (petroleum ether/ethyl acetate 90/10)
<i>Melting point (°C)</i>	85-86
<i>¹H NMR</i> (300 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.76 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.7 Hz, 1H, H ₅), 7.40 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 7.5, 1.7 Hz, 1H, H ₇), 7.04 (ddd, <i>J</i> = 8.1, 7.5, 1.1 Hz, 1H, H ₆), 6.71 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.0 Hz, 1H, H ₈), 6.28 (br d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H, NH), 3.69 (tdt, <i>J</i> = 10.4, 8.5, 3.9 Hz, 1H, H ₁₁), 2.82-2.70 (m, 2H, H ₉), 2.48-2.34 (m, 2H, H ₉), 2.08-1.85 (m, 2H, H ₁₀), 1.72-1.60 (m, 2H, H ₁₂), 1.60-1.42 (m, 3H, H ₁₃ and H ₁₄), 1.32-1.15 (m, 2H, H ₁₃), 1.15-0.88 (m, 3H, H ₁₂ and H ₁₄)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 170.5 (C ₁), 148.5 (C ₃), 144.6 (C ₄), 133.7 (C ₇), 125.4 (C ₅), 121.4 (C ₆), 116.6 (C ₈), 82.9 (C ₂), 47.9 (C ₁₁), 32.5 (C ₁₂), 32.1 (C ₉), 25.3 (C ₁₄), 24.5 (C ₁₃), 13.8 (C ₁₀)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3294, 2935, 2852, 1641, 1607, 1525, 1480, 1450, 1350, 1276, 1242, 1153, 1127
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₇ H ₂₃ N ₂ O ₄ 319.1658, found 319.1655

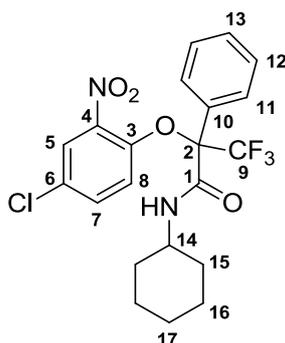
X-Ray structure

1-(4-chloro-2-nitrophenoxy)-*N*-cyclohexylcyclobutanecarboxamide (299)

Compound **299** was prepared according to the general procedure D from 2.0 mmol of 4-chloro-2-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 100/0 to 90/10) as eluent gave the desired product (350 mg, **50%**) as a yellow solid.

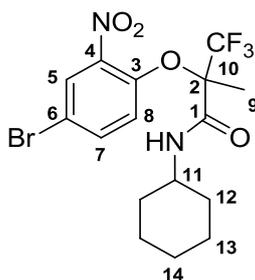
<i>Chemical formula</i>	C ₁₇ H ₂₁ ClN ₂ O ₄
<i>M (g/mol)</i>	352.12
<i>R_f</i>	0.8 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30)
<i>Melting point (°C)</i>	127-128
<i>¹H NMR</i> (300 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.78 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H, H ₅), 7.37 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.7 Hz, 1H, H ₇), 6.67 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H, H ₈), 6.16 (br d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H, NH), 3.81-3.62 (m, 1H, H ₁₁), 2.83-2.71 (m, 2H, H ₉), 2.48-2.33 (m, 2H, H ₉), 2.08-1.86 (m, 2H, H ₁₀), 1.76-1.64 (m, 2H, H ₁₂), 1.64-1.47 (m, 3H, H ₁₃ and H ₁₄), 1.38-1.19 (m, 2H, H ₁₃), 1.19-0.90 (m, 3H, H ₁₂ and H ₁₄)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 170.2 (C ₁), 147.3 (C ₃), 140.8 (C ₄), 133.7 (C ₇), 126.6 (C ₆), 125.5 (C ₅), 117.8 (C ₈), 83.3 (C ₂), 48.2 (C ₁₁), 327 (C ₁₂), 32.0 (C ₉), 25.4 (C ₁₃), 24.6 (C ₁₄), 13.8 (C ₁₀)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3264, 2938, 2852, 1640, 1606, 1533, 1481, 1359, 1281, 1255, 1226, 1160, 1129, 1077
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₇ H ₂₂ ClN ₂ O ₄ 353.1246, found 353.1244
<i>X-Ray structure</i>	



2-(4-chloro-2-nitrophenoxy)-*N*-cyclohexyl-3,3,3-trifluoro-2-phenylpropanamide (300)

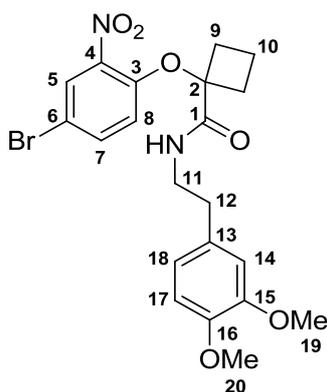
Compound **300** was prepared according to the general procedure D from 2.0 mmol of 4-chloro-2-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 98/2 to 90/10) as eluent gave the desired product (151 mg, **17%**) as an orange oil.

<i>Chemical formula</i>	$C_{21}H_{20}ClF_3N_2O_4$
<i>M (g/mol)</i>	456.84
<i>R_f</i>	0.6 (petroleum ether/ethyl acetate 80/20)
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.79 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H, H ₅), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H, H ₁₁), 7.44-7.36 (m, 3H, H ₁₂ and H ₁₃), 7.25 (br d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H, NH), 7.20 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.6 Hz, 1H, H ₇), 6.69 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H, H ₈), 3.85-3.75 (m, 1H, H ₁₄), 1.96-1.88 (m, 1H, H ₁₅), 1.79-1.69 (m, 2H, H ₁₅ and H ₁₆), 1.69-1.54 (m, 2H, H ₁₆ and H ₁₇), 1.42-1.05 (m, 5H, H ₁₅ , H ₁₆ and H ₁₇)
¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃)	δ: 162.6 (C ₁), 145.8 (C ₃), 142.1 (C ₄), 133.3 (C ₇), 130.4 (C ₁₀), 130.2 (C ₁₃), 129.0 (C ₁₂), 128.8 (C ₆), 128.4 (C ₁₁), 125.4 (C ₅), 122.8 (q, <i>J</i> _{C-F} = 287.9 Hz, C ₉), 122.1 (q, <i>J</i> _{C-F} = 2.3 Hz, C ₈), 86.5 (q, <i>J</i> _{C-F} = 28.0 Hz, C ₂), 49.2 (C ₁₄), 32.5 (C ₁₅), 32.4 (C ₁₅), 25.4 (C ₁₇), 24.7 (C ₁₆), 24.6 (C ₁₆)
¹⁹ F NMR (282 MHz, CDCl ₃)	δ: -70.7
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3394, 2933, 2856, 1693, 1605, 1528, 1479, 1450, 1350, 1277, 1233, 1168, 1118, 1093, 1051, 1015
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₂₁ H ₂₁ ClF ₃ N ₂ O ₄ 457.1142, found 457.1152

2-(4-bromo-2-nitrophenoxy)-*N*-cyclohexyl-3,3,3-trifluoro-2-methylpropanamide (302)

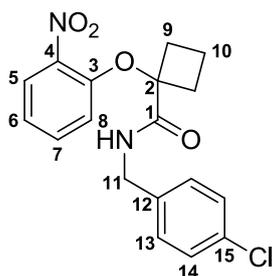
Compound **302** was prepared according to the general procedure D from 2.0 mmol of 4-bromo-2-nitrophenol but with 2 equiv of ketone. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 95/5 to 90/10) as eluent gave the desired product (514 mg, **59%**) as a yellow oil.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₆ H ₁₈ BrF ₃ N ₂ O ₄
<i>M (g/mol)</i>	439.22
<i>R_f</i>	0.8 (petroleum ether/ethyl acetate 80/20)
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.94 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H, H ₅), 7.64 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.5 Hz, 1H, H ₇), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H, H ₈), 6.68 (br d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H, NH), 3.89-3.73 (m, 1H, H ₁₁), 1.97-1.81 (m, 2H, H ₁₂), 1.78-1.52 (m, 3H, H ₁₃ and H ₁₄), 1.64 (s, 3H, H ₉), 1.45-1.27 (m, 2H, H ₁₃), 1.27-1.08 (m, 3H, H ₁₂ and H ₁₄)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 163.6 (C ₁), 145.2 (C ₃), 144.4 (C ₄), 136.5 (C ₇), 128.3 (C ₅), 124.4 (C ₈), 123.2 (q, <i>J</i> _{C-F} = 286.0 Hz, C ₁₀), 117.3 (C ₆), 84.4 (q, <i>J</i> _{C-F} = 28.8 Hz, C ₂), 49.2 (C ₁₁), 32.6 (C ₁₂), 32.5 (C ₁₂), 25.4 (C ₁₄), 24.8 (C ₁₃), 15.3 (C ₉)
¹⁹ F NMR (282 MHz, CDCl ₃)	δ: -77.9
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3413, 2934, 2858, 1678, 1599, 1533, 1478, 1452, 1351, 1264, 1186, 1146, 1099
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₆ H ₁₉ BrF ₃ N ₂ O ₄ 439.0480, found 439.0484

1-(4-bromo-2-nitrophenoxy)-*N*-(3,4-dimethoxyphenethyl)cyclobutanecarboxamide (303)

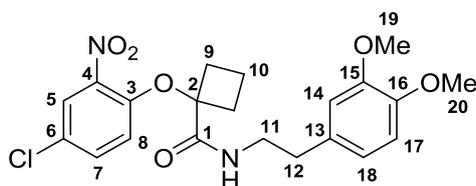
Compound **303** was prepared according to the general procedure D from 1.0 mmol of 4-bromo-2-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 90/10 to 70/30) as eluent gave the desired product (277 mg, **58%**) as a yellow oil.

<i>Chemical formula</i>	C ₂₁ H ₂₃ BrN ₂ O ₆
<i>M (g/mol)</i>	479.32
<i>R_f</i>	0.3 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30)
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.89 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H, H ₅), 7.44 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.4 Hz, 1H, H ₇), 6.66 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H, H ₁₇), 6.59 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H, H ₁₄), 6.46 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H, H ₈ and H ₁₈), 6.23 (br t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H, NH), 3.85 (s, 3H, H ₂₀), 3.82 (s, 3H, H ₁₉), 3.50 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H, H ₁₁), 2.77-2.69 (m, 2H, H ₉), 2.66 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H, H ₁₂), 2.41-2.32 (m, 2H, H ₉), 2.05-1.88 (m, 2H, H ₁₀)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 171.3 (C ₁), 149.0 (C ₁₅), 147.7 (C ₁₆), 147.5 (C ₃), 140.7 (C ₄), 136.5 (C ₇), 130.4 (C ₁₃), 128.4 (C ₅), 120.4 (C ₁₈), 117.9 (C ₈), 113.1 (C ₆), 111.4 (C ₁₄), 111.1 (C ₁₇), 83.1 (C ₂), 55.9 (C ₂₀), 55.8 (C ₁₉), 40.3 (C ₁₁), 34.8 (C ₁₂), 31.9 (C ₉), 13.8 (C ₁₀),
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3358, 2940, 1664, 1602, 1513, 1473, 1417, 1346, 1259, 1235, 1155, 1127, 1103, 1077, 1026
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₂₁ H ₂₄ BrN ₂ O ₆ 479.0818, found 479.0822

***N*-(4-chlorobenzyl)-1-(2-nitrophenoxy)cyclobutanecarboxamide (304)**

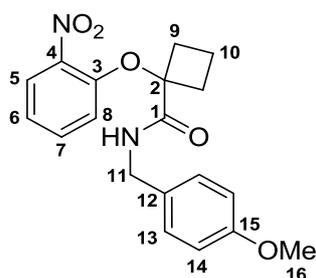
Compound **304** was prepared according to the general procedure D from 2.0 mmol of 2-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 90/10 to 80/20) as eluent gave the desired product (414 mg, **57%**) as a yellow solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₈ H ₁₇ ClN ₂ O ₄
<i>M (g/mol)</i>	360.79
<i>R_f</i>	0.4 (petroleum ether/ethyl acetate 80/20)
<i>Melting point (°C)</i>	85-86
<i>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 7.74 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.7 Hz, 1H, H ₅), 7.39 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 7.5, 1.7 Hz, 1H, H ₇), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H, H ₁₄), 7.07 (ddd, <i>J</i> = 8.1, 7.5, 1.0 Hz, 1H, H ₆), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H, H ₁₃), 6.77 (br t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H, NH), 6.70 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.0 Hz, 1H, H ₈), 4.36 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H, H ₁₁), 2.86-2.77 (m, 2H, H ₉), 2.53-2.43 (m, 2H, H ₉), 2.09-1.93 (m, 2H, H ₁₀)
<i>¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 171.7 (C ₁), 148.5 (C ₃), 140.7 (C ₄), 136.5 (C ₁₂), 133.9 (C ₇), 133.2 (C ₁₅), 128.7 (C ₁₃ and C ₁₄), 125.6 (C ₅), 121.6 (C ₆), 116.6 (C ₈), 83.0 (C ₂), 42.7 (C ₁₁), 32.2 (C ₉), 13.9 (C ₁₀)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3262, 2941, 1655, 1606, 1584, 1535, 1519, 1491, 1481, 1453, 1431, 1407, 1351, 1310, 1276, 1252, 1232, 1159, 1132, 1089, 1013
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₈ H ₁₈ ClN ₂ O ₄ 361.0955, found 361.0953

1-(4-chloro-2-nitrophenoxy)-N-(3,4-dimethoxyphenethyl)cyclobutane-1-carboxamide (305)

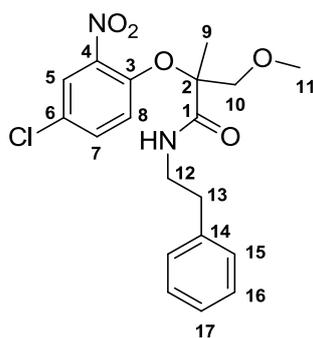
Compound **305** was prepared according to the general procedure D from 2.0 mmol of 4-chloro-2-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 90/10 to 70/30) as eluent gave the desired product (374 mg, **43%**) as a yellow liquid.

<i>Chemical formula</i>	C ₂₁ H ₂₃ ClN ₂ O ₆
<i>M (g/mol)</i>	434.87
<i>R_f</i>	0.3 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30)
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.75 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H, H ₅), 7.30 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.6 Hz, 1H, H ₇), 6.65 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H, H ₁₇), 6.58 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H, H ₁₄), 6.50 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H, H ₈), 6.45 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.9 Hz, 1H, H ₁₈), 6.25 (br t, <i>J</i> = 5.7 Hz, NH), 3.85 (s, 3H, H ₂₀), 3.81 (s, 3H, H ₁₉), 3.50 (q, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H, H ₁₁), 2.80-2.67 (m, 2H, H ₉), 2.64 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H, H ₁₂), 2.43-2.29 (m, 2H, H ₉), 2.06-1.88 (m, 2H, H ₁₀)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 171.3 (C ₁), 149.0 (C ₁₅), 147.7 (C ₁₆), 147.1 (C ₃), 140.4 (C ₄), 133.6 (C ₇), 130.4 (C ₁₃), 126.4 (C ₆), 125.6 (C ₅), 120.4 (C ₁₈), 117.5 (C ₈), 111.4 (C ₁₄), 111.1 (C ₁₇), 83.1 (C ₂), 55.9 (C ₂₀), 55.8 (C ₁₉), 40.2 (C ₁₁), 34.8 (C ₁₂), 31.9 (C ₉), 13.8 (C ₁₀)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3357, 2941, 2835, 1666, 1606, 1529, 1513, 1478, 1464, 1417, 1348, 1259, 1236, 1155, 1126, 1077, 1026
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₂₁ H ₂₄ ClN ₂ O ₆ 435.1323, found 435.1315

***N*-(4-methoxybenzyl)-1-(2-nitrophenoxy)cyclobutanecarboxamide (306)**

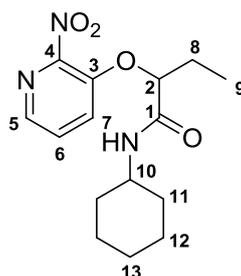
Compound **306** was prepared according to the general procedure D from 1.0 mmol of 2-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 90/10 to 80/20) as eluent gave the desired product (223 mg, **63%**) as a yellow oil.

<i>Chemical formula</i>	$C_{19}H_{20}N_2O_5$
<i>M</i> (g/mol)	356.37
<i>R_f</i>	0.4 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30)
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.75 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.7 Hz, 1H, H ₅), 7.39 (td, <i>J</i> = 7.9, 1.7 Hz, 1H, H ₇), 7.05 (td, <i>J</i> = 7.9, 1.3 Hz, 1H, H ₆), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H, H ₁₃), 6.75-6.68 (m, 3H, H ₈ and H ₁₄), 6.64 (br t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H, NH), 4.33 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H, H ₁₁), 3.76 (s, 3H, H ₁₆), 2.86-2.77 (m, 2H, H ₉), 2.51-2.40 (m, 2H, H ₉), 2.10-1.91 (m, 2H, H ₁₀)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 171.5 (C ₁), 158.9 (C ₁₅), 148.5 (C ₃), 140.6 (C ₄), 133.9 (C ₇), 130.0 (C ₁₂), 128.7 (C ₁₃), 125.6 (C ₅), 121.5 (C ₆), 116.7 (C ₈), 114.0 (C ₁₄), 82.9 (C ₂), 55.3 (C ₁₆), 42.8 (C ₁₁), 32.1 (C ₉), 13.8 (C ₁₀)
<i>IR</i> (Neat, cm ⁻¹)	3328, 2947, 2836, 1664, 1605, 1584, 1510, 1479, 1350, 1303, 1275, 1243, 1174, 1154, 1128, 1078, 1032
<i>HRMS</i> (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₉ H ₂₁ N ₂ O ₅ 357.1450, found 357.1447

2-(4-chloro-2-nitrophenoxy)-3-methoxy-2-methyl-*N*-phenethylpropanamide (307)

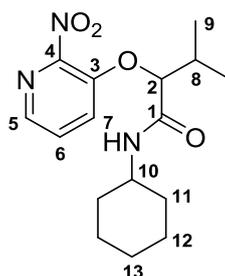
Compound **307** was prepared according to the general procedure D from 2.0 mmol of 4-chloro-2-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 90/10 to 80/20) as eluent gave the desired product (466 mg, **59%**) as an orange oil.

<i>Chemical formula</i>	$C_{19}H_{21}ClN_2O_5$
<i>M (g/mol)</i>	392.83
<i>R_f</i>	0.2 (petroleum ether/ethyl acetate 80/20)
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.83 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H, H ₅), 7.43 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.7 Hz, 1H, H ₇), 7.33-7.20 (m, 7H, H ₈ , H ₁₅ , H ₁₆ , H ₁₇ and NH), 3.69 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H, H ₁₀), 3.67-3.54 (m, 2H, H ₁₂), 3.49 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, H ₁₀), 3.24 (s, 3H, H ₁₁), 2.91 (dt, <i>J</i> = 15.5, 7.2 Hz, 1H, H ₁₃), 2.88 (dt, <i>J</i> = 15.5, 7.2 Hz, 1H, H ₁₃), 1.45 (s, 3H, H ₉)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 171.0 (C ₁), 146.6 (C ₃), 144.2 (C ₄), 138.8 (C ₁₄), 133.6 (C ₇), 128.9 (C ₁₅ or C ₁₆), 128.6 (C ₆ and C ₁₆ or C ₁₅), 126.5 (C ₁₇), 125.6 (C ₅), 124.8 (C ₈), 87.2 (C ₂), 75.1 (C ₁₀), 59.3 (C ₁₁), 41.0 (C ₁₂), 35.6 (C ₁₃), 19.7 (C ₉)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3412, 2930, 1670, 1603, 1527, 1497, 1475, 1454, 1353, 1240, 1198, 1150, 1104
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₉ H ₂₂ ClN ₂ O ₅ 393.1217, found 393.1206

***N*-cyclohexyl-2-((2-nitropyridin-3-yl)oxy)butanamide (308)**

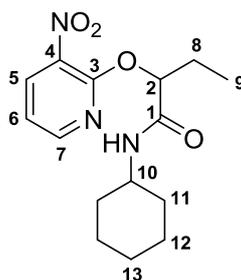
Compound **308** was prepared according to the general procedure D from 1.0 mmol of 2-nitropyridin-3-ol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 90/10 to 60/40) as eluent gave the desired product (226 mg, **74%**) as an off-white solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₄
<i>M (g/mol)</i>	307.35
<i>R_f</i>	0.2 (petroleum ether/ethyl acetate 60/40)
<i>Melting point (°C)</i>	122-123
<i>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 8.17 (dd, <i>J</i> = 4.3, 1.3 Hz, 1H, H ₅), 7.56 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.3 Hz, 1H, H ₆), 7.52 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.3 Hz, 1H, H ₇), 6.76 (br d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H, NH), 4.79 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H, H ₂), 3.81-3.71 (m, 1H, H ₁₀), 2.13-1.97 (m, 2H, H ₈), 1.95-1.87 (m, 1H, H ₁₁), 1.76-1.67 (m, 2H, H ₁₁ and H ₁₃), 1.67-1.53 (m, 2H, H ₁₂), 1.44-1.04 (m, 5H, H ₁₁ , H ₁₂ and H ₁₃), 1.00 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H, H ₉)
<i>¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 168.1 (C ₁), 148.8 (C ₄), 145.9 (C ₃), 140.5 (C ₅), 129.2 (C ₆), 124.3 (C ₇), 80.9 (C ₂), 48.2 (C ₁₀), 32.9 (C ₁₁), 32.7 (C ₁₁), 25.6 (C ₈), 25.4 (C ₁₃), 24.7 (C ₁₂), 24.6 (C ₁₂), 8.8 (C ₉)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3260, 3088, 2925, 2853, 1650, 1602, 1561, 1535, 1460, 1427, 1370, 1277, 1245, 1233, 1141, 1113, 1086, 1052, 1025
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₅ H ₂₂ N ₃ O ₄ 308.1610, found 308.1607

***N*-cyclohexyl-3-methyl-2-((2-nitropyridin-3-yl)oxy)butanamide (309)**

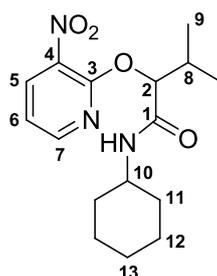
Compound **309** was prepared according to the general procedure D from 1.0 mmol of 2-nitropyridin-3-ol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 90/10 to 70/30) as eluent gave the desired product (246 mg, **77%**) as an off-white solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₄
<i>M</i> (g/mol)	321.18
<i>R_f</i>	0.2 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30)
<i>Melting point</i> (°C)	132-133
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 8.15 (dd, <i>J</i> = 3.7, 2.1 Hz, 1H, H ₅), 7.57-7.50 (m, 2H, H ₆ and H ₇), 6.63 (br d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H, NH), 4.62 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H, H ₂), 3.80-3.68 (m, 1H, H ₁₀), 2.34 (sept d, <i>J</i> = 6.7, 4.3 Hz, 1H, H ₈), 1.95-1.87 (m, 1H, H ₁₁), 1.77-1.52 (m, 4H, H ₁₁ , H ₁₂ and H ₁₃), 1.42-1.00 (m, 5H, H ₁₁ and H ₁₂), 1.06 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H, H ₉), 1.05 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H, H ₉)
¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃)	δ: 167.7 (C ₁), 148.9 (C ₄), 146.1 (C ₃), 140.4 (C ₅), 129.1 (C ₆ or C ₇), 124.3 (C ₇ or C ₆), 84.6 (C ₂), 48.1 (C ₁₀), 33.0 (C ₁₁), 32.6 (C ₁₁), 31.5 (C ₈), 25.4 (C ₁₃), 24.7 (C ₁₂), 24.6 (C ₁₂), 18.7 (C ₉), 17.0 (C ₉)
<i>IR</i> (Neat, cm ⁻¹)	3283, 3071, 2969, 2930, 2853, 1651, 1600, 1569, 1537, 1519, 1458, 1435, 1376, 1349, 1299, 1269, 1244, 1232, 1152, 1130, 1114, 1089, 1034
<i>HRMS</i> (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₆ H ₂₄ N ₃ O ₄ 322.1767, found 322.1769

***N*-cyclohexyl-2-((3-nitropyridin-2-yl)oxy)butanamide (310)**

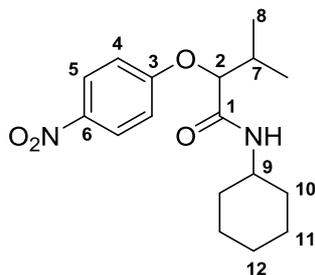
Compound **310** was prepared according to the general procedure D from 1.0 mmol of 3-nitropyridin-2-ol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 90/10 to 80/20) as eluent gave the desired product (132 mg, **43%**) as an off-white solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₄
<i>M (g/mol)</i>	307.35
<i>R_f</i>	0.4 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30)
<i>Melting point (°C)</i>	142-143
<i>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 8.40 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.9 Hz, 1H, H ₇), 8.34 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.9 Hz, 1H, H ₅), 7.11 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.8 Hz, 1H, H ₆), 7.04 (br d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H, NH), 5.77 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H, H ₂), 3.87-3.77 (m, 1H, H ₁₀), 2.14-2.06 (m, 2H, H ₉), 2.00-1.92 (m, 1H, H ₁₁), 1.86-1.78 (m, 1H, H ₁₁), 1.78-1.54 (m, 3H, H ₁₂ and H ₁₃), 1.45-1.13 (m, 5H, H ₁₁ , H ₁₂ and H ₁₃), 0.95 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H, H ₉)
<i>¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 169.0 (C ₁), 154.9 (C ₃), 152.3 (C ₇), 135.7 (C ₅), 133.9 (C ₄), 117.7 (C ₆), 77.9 (C ₂), 47.9 (C ₁₀), 33.1 (C ₁₁), 32.8 (C ₁₁), 25.6 (C ₈), 25.0 (C ₁₃), 24.7 (C ₁₂), 8.4 (C ₉)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3283, 3070, 2969, 2930, 2854, 1652, 1600, 1570, 1552, 1517, 1456, 1439, 1376, 1348, 1301, 1268, 1242, 1233, 1149, 1130, 1091
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₅ H ₂₂ N ₃ O ₄ 308.1610, found 308.1615

***N*-cyclohexyl-3-methyl-2-((3-nitropyridin-2-yl)oxy)butanamide (311)**

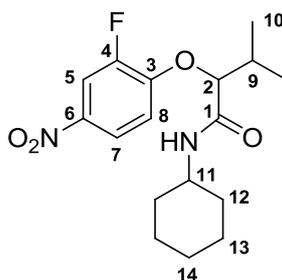
Compound **311** was prepared according to the general procedure D from 1.0 mmol of 3-nitropyridin-2-ol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 95/5 to 80/20) as eluent gave the desired product (184 mg, **57%**) as an off-white solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₄
<i>M (g/mol)</i>	321.37
<i>R_f</i>	0.5 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30)
<i>Melting point (°C)</i>	131-132
<i>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 8.38 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.8 Hz, 1H, H ₇), 8.30 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.8 Hz, 1H, H ₅), 7.10 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.8 Hz, 1H, H ₆), 6.91 (br d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H, NH), 5.78 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H, H ₂), 3.85-3.71 (m, 1H, H ₁₀), 2.44 (sept d, <i>J</i> = 6.9, 3.4 Hz, 1H, H ₈), 2.00-1.88 (m, 1H, H ₁₁), 1.78-1.49 (m, 4H, H ₁₁ , H ₁₂ and H ₁₃), 1.45-1.06 (m, 5H, H ₁₁ , H ₁₂ and H ₁₃), 1.03 (s, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H, H ₉), 1.00 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H, H ₉)
<i>¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 168.6 (C ₁), 155.1 (C ₃), 152.0 (C ₇), 135.4 (C ₅), 133.9 (C ₄), 117.6 (C ₆), 80.7 (C ₂), 47.7 (C ₁₀), 33.0 (C ₁₁), 32.7 (C ₁₁), 31.0 (C ₈), 25.4 (C ₁₃), 24.6 (C ₁₂), 18.7 (C ₉), 16.7 (C ₉)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3275, 3096, 2933, 2854, 1651, 1604, 1570, 1520, 1441, 1386, 1345, 1318, 1300, 1266, 1243, 1152, 1093, 1020
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₆ H ₂₄ N ₃ O ₄ 322.1767, found 322.1757

***N*-cyclohexyl-3-methyl-2-(4-nitrophenoxy)butanamide (312)**

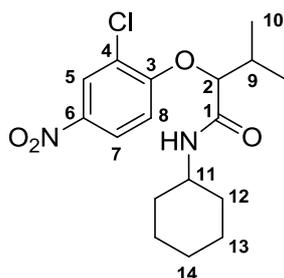
Compound **312** was prepared according to the general procedure D from 2.0 mmol of 4-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 90/10 to 80/20) as eluent gave the desired product (256 mg, **40%**) as a yellow solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₄
<i>M (g/mol)</i>	320.39
<i>R_f</i>	0.6 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30)
<i>Melting point (°C)</i>	155-156
<i>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 8.20 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H, H ₅), 6.99 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H, H ₄), 5.91 (br d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H, NH), 4.39 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H, H ₂), 3.88-3.69 (m, 1H, H ₉), 2.39-2.23 (m, 1H, H ₇), 1.97-1.82 (m, 1H, H ₁₀), 1.75-1.62 (m, 3H, H ₁₀ and H ₁₁), 1.62-1.50 (m, 1H, H ₁₂), 1.45-1.20 (m, 2H, H ₁₁), 1.20-0.79 (m, 3H, H ₁₀ and H ₁₂), 1.06 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H, H ₈), 1.02 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H, H ₈)
<i>¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 168.6 (C ₁), 162.9 (C ₃), 142.5 (C ₆), 126.2 (C ₅), 115.5 (C ₄), 84.7 (C ₂), 48.0 (C ₉), 33.2 (C ₁₀), 32.9 (C ₁₀), 31.8 (C ₇), 25.4 (C ₁₂), 24.8 (C ₁₁), 24.7 (C ₁₁), 18.9 (C ₈), 17.2 (C ₈)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3265, 3091, 2964, 2926, 2876, 2853, 1647, 1608, 1592, 1558, 1506, 1496, 1469, 1448, 1422, 1390, 1372, 1345, 1330, 1314, 1300, 1254, 1244, 1232, 1173, 1154, 1113, 1091, 1042
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₇ H ₂₅ N ₂ O ₄ 321.1814, found 321.1808

***N*-cyclohexyl-2-(2-fluoro-4-nitrophenoxy)-3-methylbutanamide (313)**

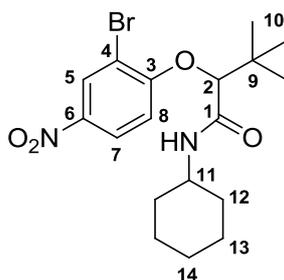
Compound **313** was prepared according to the general procedure E from 1.0 mmol of 2-fluoro-4-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 95/5 to 90/10) as eluent gave the desired product (275 mg, **81%**) as a white solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₇ H ₂₃ FN ₂ O ₄
<i>M</i> (g/mol)	338.37
<i>R_f</i>	0.5 (petroleum ether/ethyl acetate 80/20)
<i>Melting point</i> (°C)	157-158
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	δ: 8.06-7.98 (m, 2H, H ₅ and H ₇), 7.03 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H, H ₈), 6.09 (br d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H, NH), 4.44 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H, H ₂), 3.87-3.72 (m, 1H, H ₁₁), 2.35 (sept d, <i>J</i> = 6.9, 4.5 Hz, 1H, H ₉), 1.97-1.86 (m, 1H, H ₁₂), 1.77-1.54 (m, 4H, H ₁₂ , H ₁₃ and H ₁₄), 1.44-0.90 (m, 5H, H ₁₂ , H ₁₃ and H ₁₄), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H, H ₁₀)
¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃)	δ: 168.2 (C ₁), 151.8 (d, <i>J</i> _{C-F} = 251.6 Hz, C ₄), 151.7 (d, <i>J</i> _{C-F} = 10.9 Hz, C ₃), 142.0 (d, <i>J</i> _{C-F} = 7.3 Hz, C ₆), 121.0 (d, <i>J</i> _{C-F} = 3.7 Hz, C ₇), 115.3 (C ₈), 112.9 (d, <i>J</i> _{C-F} = 23.1 Hz, C ₅), 86.2 (C ₂), 48.1 (C ₁₁), 33.2 (C ₁₂), 32.9 (C ₁₂), 31.9 (C ₉), 25.5 (C ₁₄), 24.8 (C ₁₃), 24.7 (C ₁₃), 18.8 (C ₁₀), 17.2 (C ₁₀)
¹⁹ F NMR (282 MHz, CDCl ₃)	δ: -129.3
<i>IR</i> (Neat, cm ⁻¹)	3268, 3085, 2930, 2854, 1648, 1603, 1562, 1519, 1504, 1471, 1446, 1389, 1349, 1334, 1296, 1275, 1247, 1215, 1154, 1138, 1088, 1077, 1037
<i>HRMS</i> (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₇ H ₂₄ FN ₂ O ₄ 339.1720, found 339.1719

2-(2-chloro-4-nitrophenoxy)-*N*-cyclohexyl-3-methylbutanamide (314)

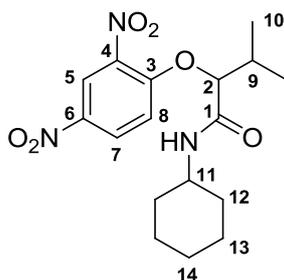
Compound **314** was prepared according to the general procedure D from 2.0 mmol of 2-chloro-4-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 90/10 to 70/30) as eluent gave the desired product (486 mg, **68%**) as a yellow solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₇ H ₂₃ ClN ₂ O ₄
<i>M</i> (g/mol)	354.83
<i>R_f</i>	0.7 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30)
<i>Melting point</i> (°C)	174-175
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	δ: 8.31 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H, H ₅), 8.12 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.7 Hz, 1H, H ₇), 6.97 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H, H ₈), 6.12 (br d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H, NH), 4.51 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H, H ₂), 3.86-3.71 (m, 1H, H ₁₁), 2.43-2.29 (m, 1H, H ₉), 1.97-1.85 (m, 1H, H ₁₂), 1.78-1.51 (m, 4H, H ₁₂ , H ₁₃ and H ₁₄), 1.44-0.81 (m, 5H, H ₁₂ , H ₁₃ and H ₁₄), 1.10 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H, H ₁₀), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H, H ₁₀)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 168.0 (C ₁), 158.4 (C ₃), 142.1 (C ₄), 126.3 (C ₅), 124.2 (C ₇), 124.0 (C ₆), 113.7 (C ₈), 85.6 (C ₂), 48.1 (C ₁₁), 33.1 (C ₉), 32.8 (C ₁₂), 31.8 (C ₁₂), 25.4 (C ₁₄), 24.7 (C ₁₃), 24.6 (C ₁₃), 18.9 (C ₁₀), 17.1 (C ₁₀)
<i>IR</i> (Neat, cm ⁻¹)	3261, 3094, 2930, 2855, 1648, 1585, 1563, 1510, 1486, 1470, 1446, 1346, 1319, 1293, 1270, 1245, 1233, 1155, 1123, 1091, 1053, 1027
<i>HRMS</i> (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₇ H ₂₄ ClN ₂ O ₄ 355.1425, found 355.1428

2-(2-bromo-4-nitrophenoxy)-*N*-cyclohexyl-3,3-dimethylbutanamide (315)

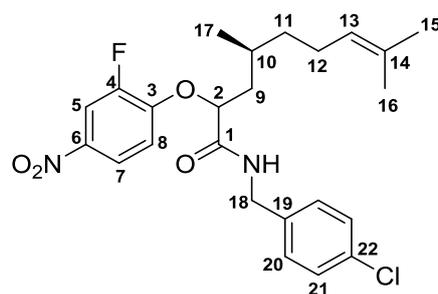
Compound **315** was prepared according to the general procedure D from 1.0 mmol of 2-bromo-4-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 95/5 to 90/10) as eluent gave the desired product (298 mg, **72%**) as a white solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₈ H ₂₅ BrN ₂ O ₄
<i>M (g/mol)</i>	413.31
<i>R_f</i>	0.6 (petroleum ether/ethyl acetate 80/20)
<i>Melting point (°C)</i>	168-169
<i>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 8.48 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H, H ₅), 8.15 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.7 Hz, 1H, H ₇), 6.93 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H, H ₈), 5.86 (br d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H, NH), 4.33 (s, 1H, H ₂), 3.81-3.71 (m, 1H, H ₁₁), 1.94-1.85 (m, 1H, H ₁₂), 1.71-1.50 (m, 4H, H ₁₂ , H ₁₃ and H ₁₄), 1.42-1.06 (m, 4H, H ₁₂ , H ₁₃ and H ₁₄), 0.97-0.88 (m, 1H, H ₁₂), 1.16 (s, 9H, H ₁₀)
<i>¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 167.0 (C ₁), 159.1 (C ₃), 142.4 (C ₆), 129.3 (C ₅), 124.9 (C ₇), 113.7 (C ₈), 112.5 (C ₄), 88.5 (C ₂), 48.0 (C ₁₁), 35.1 (C ₉), 33.2 (C ₁₂), 32.7 (C ₁₂), 26.4 (C ₁₀), 25.4 (C ₁₄), 24.7 (C ₁₃), 24.6 (C ₁₃)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3275, 3085, 2930, 2856, 1650, 1583, 1553, 1523, 1478, 1448, 1397, 1362, 1339, 1314, 1278, 1250, 1238, 1193, 1144, 1119, 1094, 1062, 1041, 1016
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₈ H ₂₆ BrN ₂ O ₄ 413.1076, found 413.1068

***N*-cyclohexyl-2-(2,4-dinitrophenoxy)-3-methylbutanamide (316)**

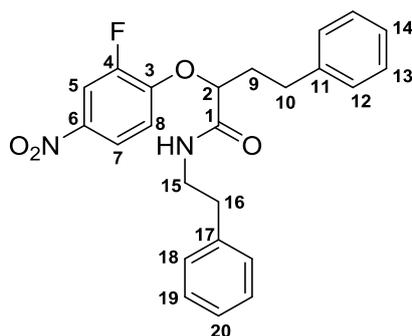
Compound **316** was prepared according to the general procedure D from 2.0 mmol of 2,4-dinitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 90/10 to 50/50) as eluent gave the desired product (481 mg, **66%**) as an orange solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₆
<i>M</i> (g/mol)	365.38
<i>R_f</i>	0.7 (petroleum ether/ethyl acetate 50/50)
<i>Melting point</i> (°C)	178-179
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	δ: 8.78 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H, H ₅), 8.42 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.8 Hz, 1H, H ₇), 7.23 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H, H ₈), 6.60 (br d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, NH), 4.75 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H, H ₂), 3.83-3.67 (m, 1H, H ₁₁), 2.38 (sept d, <i>J</i> = 6.9, 4.1 Hz, 1H, H ₉), 1.96-1.86 (m, 1H, H ₁₂), 1.76-1.50 (m, 4H, H ₁₂ , H ₁₃ and H ₁₄), 1.44-0.88 (m, 5H, H ₁₂ , H ₁₃ and H ₁₄), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H, H ₁₀), 1.06 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H, H ₁₀)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 167.1 (C ₁), 155.4 (C ₃), 140.9 (C ₄ or C ₆), 139.2 (C ₆ or C ₄), 129.5 (C ₇), 122.3 (C ₅), 115.3 (C ₈), 85.4 (C ₂), 48.2 (C ₁₁), 33.0 (C ₁₂), 32.7 (C ₁₂), 31.6 (C ₉), 25.4 (C ₁₃), 24.7 (C ₁₄), 24.6 (C ₁₄), 18.6 (C ₁₀), 17.1 (C ₁₀)
<i>IR</i> (Neat, cm ⁻¹)	3267, 2926, 2855, 1644, 1602, 1561, 1534, 1516, 1486, 1448, 1342, 1319, 1296, 1274, 1244, 1231, 1158, 1084, 1066, 1018
<i>HRMS</i> (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₇ H ₂₄ N ₃ O ₆ 366.1665, found 366.1682

***N*-(4-chlorobenzyl)-2-(2-fluoro-4-nitrophenoxy)-4,8-dimethylnon-7-enamide (317)**

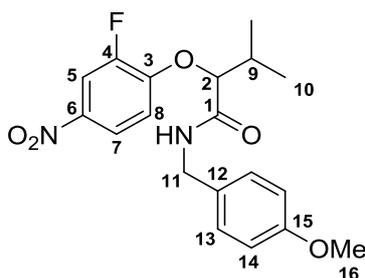
Compound **317** was prepared according to the general procedure E from 1.0 mmol of 2-fluoro-4-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 95/5 to 90/10) as eluent gave the desired product (334 mg, **72%**) as a 1:1 mixture of unseparable diastereomers (yellow oil).

<i>Chemical formula</i>	C ₂₄ H ₂₈ ClFN ₂ O ₄
<i>M (g/mol)</i>	462.95
<i>R_f</i>	0.7 (petroleum ether/ethyl acetate 80/20)
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 8.05-7.99 (m, 2H, H ₅ and H ₇), 7.29-7.23 (m, 2H, H ₂₁), 7.10 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.0 Hz, 2H, H ₂₀), 7.02 (br t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H, H ₈), 6.54 (br t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H, NH), 5.08 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 0.5H, H ₁₃), 5.00 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 0.5H, H ₁₃), 4.78-4.74 (m, 1H, H ₂), 4.45 (dd, <i>J</i> = 14.9, 5.8 Hz, 1H, H ₁₈), 4.38 (dd, <i>J</i> = 14.9, 5.8 Hz, 0.5H, H ₁₈), 4.38 (dd, <i>J</i> = 14.9, 5.8 Hz, 0.5H, H ₁₈), 2.07-1.84 (m, 3.5H, H ₉ and H ₁₂), 1.82-1.71 (m, 1.5H, H ₉ and H ₁₀), 1.68 (s, 1.5H, H ₁₅), 1.63 (s, 1.5H, H ₁₅), 1.60 (s, 1.5H, H ₁₆), 1.55 (s, 1.5H, H ₁₆), 1.41-1.33 (m, 1H, H ₁₁), 1.31-1.15 (m, 1H, H ₁₁), 1.00 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1.5H, H ₁₇), 0.92 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1.5H, H ₁₇)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 170.5 (C ₁), 170.4 (C ₁), 151.5 (d, <i>J</i> _{C-F} = 249.4 Hz, C ₄), 151.1 (d, <i>J</i> _{C-F} = 11.0 Hz, C ₃), 151.0 (d, <i>J</i> _{C-F} = 11.0 Hz, C ₃), 142.0 (d, <i>J</i> _{C-F} = 7.6 Hz, C ₆), 136.1 (C ₁₉), 133.7 (C ₂₂), 131.84 (C ₁₄), 131.77 (C ₁₄), 129.0 (C ₂₀ and C ₂₁), 124.2 (C ₁₃), 124.1 (C ₁₃), 121.0 (d, <i>J</i> _{C-F} = 4.0 Hz, C ₇), 114.8 (C ₈), 112.93 (d, <i>J</i> _{C-F} = 23.1 Hz, C ₅), 112.83 (d, <i>J</i> _{C-F} = 23.1 Hz, C ₅), 80.1 (C ₂), 79.9 (C ₂), 42.6 (C ₁₈), 40.4 (C ₉), 40.3 (C ₉), 37.4 (C ₁₁), 36.4 (C ₁₁), 29.2 (C ₁₀), 28.9 (C ₁₀), 25.8 (C ₁₅), 25.7 (C ₁₅), 25.4 (C ₁₂), 25.2 (C ₁₂), 20.0 (C ₁₇), 19.0 (C ₁₇), 17.8 (C ₁₆), 17.7 (C ₁₆)
¹⁹ F NMR (282 MHz, CDCl ₃)	δ: -128.9, -128.8
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3289, 3088, 2961, 2915, 2854, 1655, 1603, 1520, 1501, 1454, 1431, 1409, 1378, 1345, 1277, 1248, 1215, 1177, 1138, 1090, 1073, 1014
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₂₄ H ₂₉ ClFN ₂ O ₄ 463.1800, found 463.1823

2-(2-fluoro-4-nitrophenoxy)-*N*-phenethyl-4-phenylbutanamide (318)

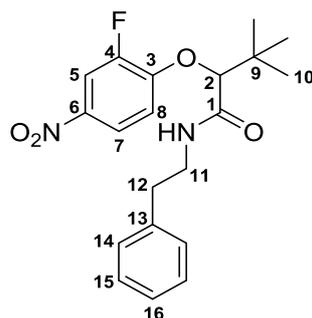
Compound **318** was prepared according to the general procedure E from 2.0 mmol of 2-fluoro-4-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (90/10 to 80/20) as eluent gave the desired product (579 mg, **69%**) as a yellow solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₂₄ H ₂₃ FN ₂ O ₄
<i>M (g/mol)</i>	422.46
<i>R_f</i>	0.3 (petroleum ether/ethyl acetate 80/20)
<i>Melting point (°C)</i>	113-114
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 8.00 (dd, <i>J</i> = 10.4, 2.7 Hz, 1H, H ₅), 7.93 (m, 1H, H ₇), 7.32-7.24 (m, 2H, H ₁₃), 7.24-7.16 (m, 4H, H ₁₄ , H ₁₉ and H ₂₀), 7.13 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H, H ₁₂), 7.06 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H, H ₁₈), 6.77 (dd, <i>J</i> = 9.1, 7.9 Hz, 1H, H ₈), 6.28 (br t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H, NH), 4.60 (dd, <i>J</i> = 7.3, 4.8 Hz, 1H, H ₂), 3.62 (dq, <i>J</i> = 19.7, 6.7 Hz, 1H, H ₁₅), 3.52 (dq, <i>J</i> = 19.7, 6.7 Hz, 1H, H ₁₅), 2.86-2.70 (m, 4H, H ₁₀ and H ₁₆), 2.33-2.20 (m, 2H, H ₉)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 169.6 (C ₁), 151.4 (d, <i>J</i> _{C-F} = 251.5 Hz, C ₄), 150.7 (d, <i>J</i> _{C-F} = 10.9 Hz, C ₃), 141.9 (d, <i>J</i> _{C-F} = 7.0 Hz, C ₆), 140.1 (C ₁₁), 138.1 (C ₁₇), 128.8 (C ₁₂ or C ₁₈), 128.7 (C ₁₈ or C ₁₂), 128.62 (C ₁₃), 128.57 (C ₁₉), 126.8 (C ₂₀), 126.5 (C ₁₄), 121.0 (d, <i>J</i> _{C-F} = 3.8 Hz, C ₇), 114.6 (C ₈), 112.8 (d, <i>J</i> _{C-F} = 22.7 Hz, C ₅), 79.8 (C ₂), 40.1 (C ₁₅), 35.4 (C ₁₆), 34.3 (C ₉), 31.0 (C ₁₀)
¹⁹ F NMR (282 MHz, CDCl ₃)	δ: -129.1
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3284, 3088, 3064, 3028, 2931, 2859, 1646, 1601, 1556, 1519, 1497, 1454, 1345, 1333, 1286, 1247, 1219, 1182, 1156, 1141, 1073, 1029, 1011
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₂₄ H ₂₄ FN ₂ O ₄ 423.1720, found 423.1715

2-(2-fluoro-4-nitrophenoxy)-N-(4-methoxybenzyl)-3-methylbutanamide (319)

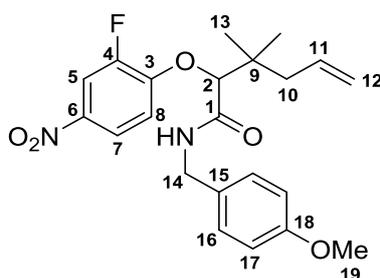
Compound **319** was prepared according to the general procedure E from 2.0 mmol of 2-fluoro-4-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (80/20) as eluent gave the desired product (573 mg, **76%**) as an off-white solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₉ H ₂₁ FN ₂ O ₅
<i>M (g/mol)</i>	376.38
<i>R_f</i>	0.3 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30)
<i>Melting point (°C)</i>	113-114
<i>¹H NMR</i> (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 8.02-7.96 (m, 2H, H ₅ and H ₇), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H, H ₁₃), 7.01 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H, H ₈), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H, H ₁₄), 6.44 (br t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H, NH), 4.51 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H, H ₂), 4.43 (dd, <i>J</i> = 14.5, 5.9 Hz, 1H, H ₁₁), 4.35 (dd, <i>J</i> = 14.5, 5.9 Hz, 1H, H ₁₁), 3.78 (s, 3H, H ₁₆), 2.41-2.32 (m, 1H, H ₉), 1.091 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H, H ₁₀), 1.086 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H, H ₁₀)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 169.1 (C ₁), 159.2 (C ₁₅), 151.58 (d, <i>J</i> _{C-F} = 252.1 Hz, C ₄), 151.56 (d, <i>J</i> _{C-F} = 10.6 Hz, C ₃), 141.9 (d, <i>J</i> _{C-F} = 7.2 Hz, C ₆), 129.7 (C ₁₂), 129.1 (C ₁₃), 121.0 (d, <i>J</i> _{C-F} = 3.7 Hz, C ₇), 115.1 (C ₈), 114.2 (C ₁₄), 112.8 (d, <i>J</i> _{C-F} = 23.2 Hz, C ₅), 86.0 (C ₂), 55.3 (C ₁₆), 42.8 (C ₁₁), 31.9 (C ₉), 18.8 (C ₁₀), 17.3 (C ₁₀)
<i>¹⁹F NMR</i> (282 MHz, CDCl ₃)	δ: -129.1
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3270, 3089, 3042, 2964, 2930, 2878, 2833, 1639, 1613, 1604, 1587, 1537, 1514, 1501, 1461, 1441, 1389, 1337, 1293, 1277, 1249, 1213, 1183, 1176, 1150, 1139, 1111, 1076, 1057, 1032
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₉ H ₂₂ FN ₂ O ₅ 377.1513, found 377.1531

2-(2-fluoro-4-nitrophenoxy)-3,3-dimethyl-N-phenethylbutanamide (320)

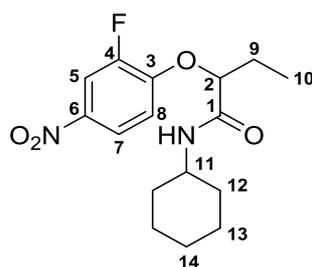
Compound **320** was prepared according to the general procedure E from 2.0 mmol of 2-fluoro-4-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 95/5 to 90/10) as eluent gave the desired product (354 mg, **47%**) as a yellow oil.

<i>Chemical formula</i>	C ₂₀ H ₂₃ FN ₂ O ₄
<i>M (g/mol)</i>	374.41
<i>R_f</i>	0.5 (petroleum ether/ethyl acetate 80/20)
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 8.00-7.93 (m, 2H, H ₅ and H ₇), 7.21-7.13 (m, 3H, H ₁₅ and H ₁₆), 7.02 (dd, <i>J</i> = 7.3, 2.0 Hz, 2H, H ₁₄), 6.89 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H, H ₈), 6.04 (br t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H, NH), 4.25 (s, 1H, H ₂), 3.61 (dq, <i>J</i> = 13.6, 6.8 Hz, 1H, H ₁₁), 3.51 (dq, <i>J</i> = 13.6, 6.8 Hz, 1H, H ₁₁), 2.76 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H, H ₁₂), 1.07 (s, 9H, H ₁₀)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 168.3 (C ₁), 151.5 (d, <i>J</i> _{C-F} = 10.6 Hz, C ₃), 151.4 (d, <i>J</i> _{C-F} = 250.7 Hz, C ₄), 141.7 (d, <i>J</i> _{C-F} = 7.1 Hz, C ₆), 138.1 (C ₁₃), 128.7 (C ₁₅), 128.5 (C ₁₄), 126.7 (C ₁₆), 121.0 (d, <i>J</i> _{C-F} = 4.0 Hz, C ₇), 114.4 (C ₈), 112.7 (d, <i>J</i> _{C-F} = 23.3 Hz, C ₅), 88.4 (C ₂), 39.9 (C ₁₁), 35.4 (C ₁₂), 35.1 (C ₉), 26.2 (C ₁₀)
¹⁹ F NMR (282 MHz, CDCl ₃)	δ: -129.7
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3299, 3089, 3029, 2960, 1655, 1603, 1520, 1504, 1480, 1454, 1398, 1367, 1348, 1332, 1281, 1249, 1213, 1139, 1074, 1053, 1011
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₂₀ H ₂₄ FN ₂ O ₄ 375.1720, found 375.1721

2-(2-fluoro-4-nitrophenoxy)-N-(4-methoxybenzyl)-3,3-dimethylhex-5-enamide (321)

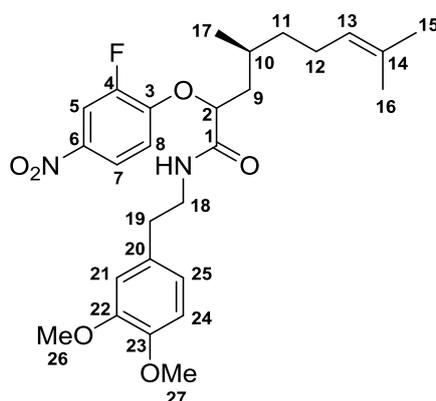
Compound **321** was prepared according to the general procedure E from 2.0 mmol of 2-fluoro-4-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (80/20) as eluent gave the desired product (590 mg, **71%**) as a yellow solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₂₂ H ₂₅ FN ₂ O ₅
<i>M (g/mol)</i>	416.17
<i>R_f</i>	0.5 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30)
<i>Melting point (°C)</i>	96-97
<i>¹H NMR</i> (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 8.00-7.94 (m, 2H, H ₅ and H ₇), 7.04 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H, H ₁₆), 6.95 (br t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H, H ₈), 6.77 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H, H ₁₇), 6.29 (br t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H, NH), 5.82 (m, 1H, H ₁₁), 5.04 (dd, <i>J</i> = 10.2, 2.1 Hz, 1H, H ₁₂), 4.96 (br d, <i>J</i> = 17.0 Hz, 1H, H ₁₂), 4.40 (s, 1H, H ₂), 4.37 (dd, <i>J</i> = 14.5, 6.0 Hz, 1H, H ₁₄), 4.34 (dd, <i>J</i> = 14.5, 6.0 Hz, 1H, H ₁₄), 3.77 (s, 3H, H ₁₉), 2.30 (dd, <i>J</i> = 13.7, 8.3 Hz, 1H, H ₁₀), 2.16 (dd, <i>J</i> = 13.7, 6.7 Hz, 1H, H ₁₀), 1.12 (s, 3H, H ₁₃), 1.10 (s, 3H, H ₁₃)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 168.2 (C ₁), 159.3 (C ₁₈), 151.40 (d, <i>J</i> _{C-F} = 251.0 Hz, C ₄), 151.38 (d, <i>J</i> _{C-F} = 10.2 Hz, C ₃), 141.9 (d, <i>J</i> _{C-F} = 7.3 Hz, C ₆), 133.8 (C ₁₁), 129.7 (C ₁₅), 129.2 (C ₁₆), 121.0 (d, <i>J</i> _{C-F} = 3.8 Hz, C ₇), 118.9 (C ₁₂), 114.7 (d, <i>J</i> _{C-F} = 1.6 Hz, C ₈), 114.2 (C ₁₇), 112.7 (d, <i>J</i> _{C-F} = 22.5 Hz, C ₅), 86.7 (C ₂), 55.4 (C ₁₉), 43.8 (C ₁₀), 42.9 (C ₁₄), 38.2 (C ₉), 23.51 (C ₁₃), 23.46 (C ₁₃)
<i>¹⁹F NMR</i> (282 MHz, CDCl ₃)	δ: -129.4
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3285, 3083, 2975, 2955, 2834, 1649, 1615, 1601, 1561, 1514, 1464, 1390, 1370, 1343, 1317, 1286, 1274, 1244, 1214, 1174, 1140, 1112, 1095, 1074, 1057, 1039, 1002
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₂₂ H ₂₆ FN ₂ O ₅ 417.1826, found 417.1822

***N*-cyclohexyl-2-(2-fluoro-4-nitrophenoxy)butanamide (322)**

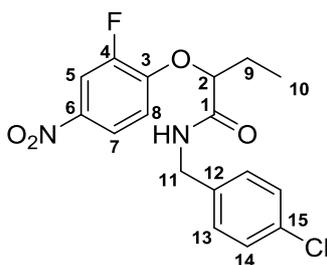
Compound **322** was prepared according to the general procedure E from 2.0 mmol of 2-fluoro-4-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (80/20) as eluent gave the desired product (493 mg, **76%**) as a yellow solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₆ H ₂₁ FN ₂ O ₄
<i>M (g/mol)</i>	324.35
<i>R_f</i>	0.3 (petroleum ether/ethyl acetate 80/20)
<i>Melting point (°C)</i>	132-133
<i>¹H NMR</i> (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 8.07-8.00 (m, 2H, H ₅ and H ₇), 7.04 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H, H ₈), 6.19 (br d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H, NH), 4.64 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H, H ₂), 3.85-3.76 (m, 1H, H ₁₁), 2.05 (qd, <i>J</i> = 7.4, 5.5 Hz, 2H, H ₉), 1.96-1.89 (m, 1H, H ₁₂), 1.86-1.74 (m, 1H, H ₁₂), 1.74-1.67 (m, 1H, H ₁₃), 1.67-1.58 (m, 2H, H ₁₃ and H ₁₄), 1.43-1.31 (m, 2H, H ₁₃), 1.22-1.13 (m, 2H, H ₁₂ and H ₁₄), 1.10-1.01 (m, 1H, H ₁₂), 1.05 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H, H ₁₀)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 168.6 (C ₁), 151.7 (d, <i>J</i> _{C-F} = 252.1 Hz, C ₄), 151.1 (d, <i>J</i> _{C-F} = 10.4 Hz, C ₃), 142.0 (d, <i>J</i> _{C-F} = 7.3 Hz, C ₆), 121.0 (d, <i>J</i> _{C-F} = 3.7 Hz, C ₇), 115.2 (C ₈), 112.9 (d, <i>J</i> _{C-F} = 23.7 Hz, C ₅), 82.1 (C ₂), 48.1 (C ₁₁), 33.0 (C ₁₂), 32.9 (C ₁₂), 26.0 (C ₉), 25.4 (C ₁₄), 24.8 (C ₁₃), 24.7 (C ₁₃), 9.02 (C ₁₀)
<i>¹⁹F NMR</i> (282 MHz, CDCl ₃)	δ: -129.3
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3262, 3087, 2928, 2853, 1649, 1614, 1604, 1557, 1519, 1502, 1465, 1447, 1346, 1336, 1283, 1245, 1234, 1218, 1144, 1107, 1075, 1049
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₆ H ₂₂ FN ₂ O ₄ 325.1564, found 325.1563

***N*-(3,4-dimethoxyphenethyl)-2-(2-fluoro-4-nitrophenoxy)-4,8-dimethylnon-7-enamide (323)**

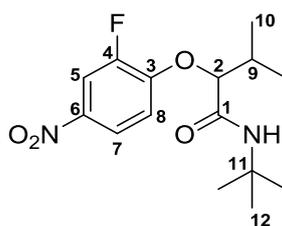
Compound **323** was prepared according to the general procedure E from 2.0 mmol of 2-fluoro-4-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 80/20 to 70/30) as eluent gave the desired product (701 mg, **70%**) as a 1:1 mixture of unseparable diastereomers (yellow oil).

<i>Chemical formula</i>	$C_{27}H_{35}FN_2O_6$
<i>M</i> (g/mol)	502.58
<i>R_f</i>	0.3 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30)
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 8.01-7.94 (m, 2H, H ₅ and H ₇), 6.91-6.84 (m, 1H, H ₈), 6.67 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.3 Hz, 1H, H ₂₄), 6.61 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H, H ₂₁), 6.53 (dt, <i>J</i> = 8.1, 2.3 Hz, 1H, H ₂₅), 6.18 (br t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 0.5H, NH), 6.17 (br t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 0.5H, NH), 5.07 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 0.5H, H ₁₃), 4.99 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 0.5H, H ₁₃), 4.64 (m, 1H, H ₂), 3.83 (s, 3H, H ₂₆ or H ₂₇), 3.82 (s, 3H, H ₂₇ or H ₂₆), 3.62-3.53 (m, 1H, H ₁₈), 3.52-3.45 (m, 1H, H ₁₈), 2.72 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H, H ₁₉), 2.04-1.87 (m, 3H, H ₉ and H ₁₂), 1.83-1.77 (m, 0.5H, H ₉), 1.76-1.69 (m, 1.5H, H ₉ and H ₁₀), 1.67 (s, 1.5H, H ₁₅), 1.62 (s, 1.5H, H ₁₅), 1.59 (s, 1.5H, H ₁₆), 1.55 (s, 1.5H, H ₁₆), 1.40-1.31 (m, 1H, H ₁₁), 1.28-1.12 (m, 1H, H ₁₁), 0.97 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1.5H, H ₁₇), 0.89 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1.5H, H ₁₇)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 169.7 (C ₁), 169.6 (C ₁), 150.8 (d, <i>J</i> _{C-F} = 249.9 Hz, C ₄), 150.5 (d, <i>J</i> _{C-F} = 10.2 Hz, C ₃), 150.4 (d, <i>J</i> _{C-F} = 10.2 Hz, C ₃), 148.6 (C ₂₂ or C ₂₃), 147.4 (C ₂₃ or C ₂₂), 141.3 (d, <i>J</i> _{C-F} = 7.4 Hz, C ₆), 131.4 (C ₁₄), 131.3 (C ₁₄), 130.1 (C ₂₀), 123.9 (C ₁₃), 123.8 (C ₁₃), 120.6 (d, <i>J</i> _{C-F} = 3.3 Hz, C ₇), 120.3 (C ₂₅), 114.0 (C ₈), 112.5 (d, <i>J</i> _{C-F} = 22.6 Hz, C ₅), 112.4 (d, <i>J</i> _{C-F} = 22.6 Hz, C ₅), 111.3 (C ₂₁), 111.0 (C ₂₄), 79.9 (C ₂), 79.7 (C ₂), 56.04 (C ₂₆ or C ₂₇), 56.00 (C ₂₇ or C ₂₆), 40.6 (C ₉), 40.5 (C ₁₈), 40.4 (C ₁₈), 37.7 (C ₁₁), 36.6 (C ₁₁), 35.21 (C ₁₉), 35.19 (C ₁₉), 29.6 (C ₁₀), 29.2 (C ₁₀), 26.12 (C ₁₅), 26.09 (C ₁₅), 25.7 (C ₁₂), 25.5 (C ₁₂), 20.4 (C ₁₇), 19.3 (C ₁₇), 18.2 (C ₁₆), 18.1 (C ₁₆)
¹⁹ F NMR (282 MHz, CDCl ₃)	δ: -129.17, -129.22
IR (Neat, cm ⁻¹)	3347, 2929, 1667, 1604, 1515, 1453, 1419, 1345, 1277, 1261, 1235, 1214, 1156, 1139, 1074, 1027
HRMS (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₂₇ H ₃₆ FN ₂ O ₆ 503.2557, found 503.2536

***N*-(4-chlorobenzyl)-2-(2-fluoro-4-nitrophenoxy)butanamide (324)**

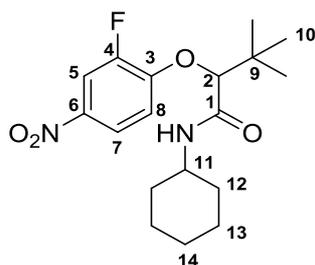
Compound **324** was prepared according to the general procedure E from 2.0 mmol of 2-fluoro-4-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 90/10 to 70/30) as eluent gave the desired product (533 mg, **73%**) as a yellow solid.

<i>Chemical formula</i>	$C_{17}H_{16}ClFN_2O_4$
<i>M (g/mol)</i>	366.77
<i>R_f</i>	0.3 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30)
<i>Melting point (°C)</i>	116-117
<i>¹H NMR</i> (500 MHz, $CDCl_3$)	δ : 8.05-8.00 (m, 2H, H ₅ and H ₇), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H ₁₄), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H ₁₃), 7.03 (dd, $J = 9.1, 8.2$ Hz, 1H, H ₈), 6.68 (br t, $J = 5.8$ Hz, 1H, NH), 4.74 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H, H ₂), 4.50 (dd, $J = 15.0, 6.1$ Hz, 1H, H ₁₁), 4.41 (dd, $J = 15.0, 6.1$ Hz, 1H, H ₁₁), 2.08 (qd, $J = 7.4, 5.4$ Hz, 2H, H ₉), 1.05 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H ₁₀)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, $CDCl_3$)	δ : 169.7 (C ₁), 151.7 (d, $J_{C-F} = 251.1$ Hz, C ₄), 150.8 (d, $J_{C-F} = 10.5$ Hz, C ₃), 142.1 (d, $J_{C-F} = 7.4$ Hz, C ₆), 136.2 (C ₁₂), 133.7 (C ₁₅), 129.1 (C ₁₃ or C ₁₄), 129.0 (C ₁₄ or C ₁₃), 121.0 (d, $J_{C-F} = 3.5$ Hz, C ₇), 115.2 (C ₈), 113.0 (d, $J_{C-F} = 23.0$ Hz, C ₅), 81.9 (C ₂), 42.6 (C ₁₁), 25.9 (C ₉), 9.1 (C ₁₀)
<i>¹⁹F NMR</i> (282 MHz, $CDCl_3$)	δ : -129.0
<i>IR (Neat, cm^{-1})</i>	3248, 3093, 2988, 2925, 1653, 1616, 1603, 1553, 1508, 1490, 1461, 1410, 1383, 1349, 1332, 1310, 1282, 1261, 1242, 1209, 1145, 1105, 1092, 1077, 1047, 1013
<i>HRMS (ESI⁺, m/z)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for $C_{17}H_{17}ClFN_2O_4$ 367.0861, found 367.0875

***N*-(*tert*-butyl)-2-(2-fluoro-4-nitrophenoxy)-3-methylbutanamide (325)**

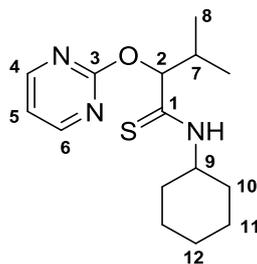
Compound **325** was prepared according to the general procedure E from 2.0 mmol of 2-fluoro-4-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 95/5 to 90/10) as eluent gave the desired product (191 mg, **31%**) as an off-white solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₅ H ₂₁ FN ₂ O ₄
<i>M</i> (g/mol)	312.34
<i>R_f</i>	0.7 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30)
<i>Melting point</i> (°C)	108-109
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 8.04-8.00 (m, 2H, H ₅ and H ₇), 7.04 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H, H ₈), 6.01 (br s, 1H, NH), 4.33 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H, H ₂), 2.39-2.27 (m, 1H, H ₉), 1.32 (s, 9H, H ₁₂), 1.10 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H, H ₁₀), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H, H ₁₁)
¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃)	δ: 168.4 (C ₁), 151.76 (d, <i>J</i> _{C-F} = 254.3 Hz, C ₄), 151.75 (d, <i>J</i> _{C-F} = 10.6 Hz, C ₃), 142.0 (d, <i>J</i> _{C-F} = 7.3 Hz, C ₆), 121.0 (d, <i>J</i> _{C-F} = 3.3 Hz, C ₇), 115.4 (C ₈), 112.9 (d, <i>J</i> _{C-F} = 23.5 Hz, C ₅), 86.6 (C ₂), 51.6 (C ₁₁), 31.9 (C ₉), 28.7 (C ₁₂), 18.8 (C ₁₀), 17.3 (C ₁₀)
¹⁹ F NMR (282 MHz, CDCl ₃)	δ: -129.4
<i>IR</i> (Neat, cm ⁻¹)	3275, 3074, 2971, 2919, 1646, 1614, 1602, 1551, 1525, 1506, 1467, 1391, 1363, 1343, 1333, 1299, 1276, 1247, 1216, 1148, 1138, 1074, 1022
<i>HRMS</i> (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₅ H ₂₂ FN ₂ O ₄ 313.1564, found 313.1555

***N*-cyclohexyl-2-(2-fluoro-4-nitrophenoxy)-3,3-dimethylbutanamide (326)**

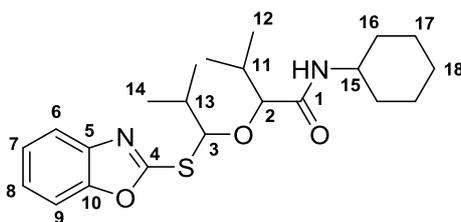
Compound **326** was prepared according to the general procedure E from 2.0 mmol of 2-fluoro-4-nitrophenol. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (90/10) as eluent gave the desired product (351 mg, **50%**) as a yellow solid.

<i>Chemical formula</i>	$C_{18}H_{25}FN_2O_4$
<i>M</i> (g/mol)	352.41
<i>R_f</i>	0.6 (petroleum ether/ethyl acetate 80/20)
<i>Melting point</i> (°C)	148-149
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 8.06-7.98 (m, 2H, H ₅ and H ₇), 7.02 (m, 1H, H ₈), 5.90 (br d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H, NH), 4.26 (s, 1H, H ₂), 3.84-3.75 (m, 1H, H ₁₁), 1.95-1.88 (m, 1H, H ₁₂), 1.72-1.58 (m, 3H, H ₁₂ and H ₁₃), 1.41-1.25 (m, 3H, H ₁₃ and H ₁₄), 1.17-1.10 (m, 2H, H ₁₂ and H ₁₄), 1.13 (s, 9H, H ₁₀), 1.00-0.91 (m, 1H, H ₁₂)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 167.2 (C ₁), 151.7 (d, <i>J</i> _{C-F} = 10.4 Hz, C ₃), 151.6 (d, <i>J</i> _{C-F} = 251.4 Hz, C ₄), 141.8 (d, <i>J</i> _{C-F} = 7.0 Hz, C ₆), 121.0 (d, <i>J</i> _{C-F} = 3.5 Hz, C ₇), 114.9 (C ₈), 112.8 (d, <i>J</i> _{C-F} = 22.8 Hz, C ₅), 88.8 (C ₂), 48.1 (C ₁₁), 35.1 (C ₉), 33.3 (C ₁₂), 32.9 (C ₁₂), 26.3 (C ₁₀), 25.4 (C ₁₄), 24.8 (C ₁₃), 24.7 (C ₁₃)
¹⁹ F NMR (282 MHz, CDCl ₃)	δ: -129.6
<i>IR</i> (Neat, cm ⁻¹)	3281, 3093, 2930, 2856, 1732, 1647, 1618, 1603, 1556, 1526, 1508, 1481, 1450, 1396, 1363, 1347, 1283, 1252, 1240, 1214, 1197, 1152, 1138, 1094, 1076, 1059, 1017
<i>HRMS</i> (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₈ H ₂₆ FN ₂ O ₄ 353.1877, found 353.1872

***N*-cyclohexyl-3-methyl-2-(pyrimidin-2-yloxy)butanethioamide (328)**

Compound **326** was prepared according to the general procedure D from 1.0 mmol of pyrimidin-2-thiol. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (from 95/5 to 80/20) as eluent gave the desired product (39 mg, **13%**) as an orange solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₅ H ₂₃ N ₃ OS
<i>M (g/mol)</i>	293.43
<i>R_f</i>	0.4 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30)
<i>Melting point (°C)</i>	142-143
<i>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 8.53 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H, H ₄ and H ₆), 7.87 (br d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H, NH), 7.00 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H, H ₅), 5.88 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H, H ₂), 4.45-4.34 (m, 1H, H ₉), 2.74 (sept d, <i>J</i> = 6.9, 3.0 Hz, 1H, H ₇), 2.11-2.03 (m, 1H, H ₁₀), 1.82-1.75 (m, 1H, H ₁₀), 1.74-1.66 (m, 1H, H ₁₀), 1.66-1.55 (m, 3H, H ₁₀ and H ₁₂), 1.46-1.27 (m, 2H, H ₁₁), 1.27-1.10 (m, 2H, H ₁₁), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H, H ₈), 0.98 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H, H ₈)
<i>¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 198.3 (C ₁), 164.5 (C ₃), 159.6 (C ₄ and C ₆), 116.2 (C ₅), 87.1 (C ₂), 53.2 (C ₉), 33.2 (C ₇), 31.5 (C ₁₀), 31.3 (C ₁₂), 25.4 (C ₁₂), 24.6 (C ₁₁), 24.5 (C ₁₁), 19.6 (C ₈), 15.5 (C ₈)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3281, 2932, 2855, 1577, 1568, 1531, 1464, 1450, 1438, 1414, 1383, 1365, 1346, 1302, 1283, 1258, 1247, 1189, 1137, 1102, 1073, 1050, 1030, 1005
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+MeCN+Na] ⁺ calcd. for C ₁₇ H ₂₆ N ₄ OSNa 357.1725, found 357.1729

2-(1-(benzo[d]oxazol-2-ylthio)-2-methylpropoxy)-*N*-cyclohexyl-3-methylbutanamide (330)

According to the general procedure D from 1.0 mmol of benzo[d]oxazole-2-thiol, two products were observed by ^1H NMR: the desired compound **329** (<10%) and the thioacetal **330**. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 95/5 to 80/20) as eluent gave the compound **330** (51 mg, **13%**) as a colorless oil. Due to its instability, the compound **329** couldn't be isolated.

<i>Chemical formula</i>	$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$
<i>M (g/mol)</i>	404.57
<i>R_f</i>	0.4 (petroleum ether/ethyl acetate 90/10)
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)	δ : 7.49-7.42 (m, 1H, H ₈ or H ₇), 7.40-7.33 (m, 1H, H ₇ or H ₈), 6.08 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H, NH), 5.86 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, H ₃), 3.99-3.82 (m, 1H, H ₁₅), 3.49 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, H ₂), 2.72-2.55 (m, 2H, H ₁₃), 2.12-1.89 (m, 3H, H ₁₁ and H ₁₆), 1.83-1.55 (m, 4H, H ₁₆ and H ₁₈), 1.53-1.08 (m, 4H, H ₁₇), 1.28 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H ₁₄), 0.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H ₁₄), 0.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H ₁₂), 0.69 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H ₁₂),
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)	δ : 181.6 (C ₄), 168.8 (C ₁), 147.1 (C ₁₀), 129.3 (C ₅), 124.8 (C ₇), 124.7 (C ₈), 112.2 (C ₆), 110.6 (C ₉), 92.9 (C ₃), 84.1 (C ₂), 48.3 (C ₁₅), 33.4 (C ₁₆), 33.3 (C ₁₀), 31.7 (C ₁₃), 31.0 (C ₁₁), 25.6 (C ₁₇), 25.0 (C ₁₈), 19.6 (C ₁₄), 18.8 (C ₁₄), 18.0 (C ₁₂), 17.8 (C ₁₂)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3315, 2965, 2930, 2855, 1658, 1519, 1470, 1359, 1306, 1288, 1232, 1140, 1122, 1090, 1064, 1010
<i>HRMS (ESI⁺, m/z)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 405.2212, found 405.2211

Experimental part: Chapter 4

General procedures

General procedure F for Reduction-Cyclization sequence

The reduction of nitro compounds was carried out using a H-cube[®] system with a 10% Pd/C as catalyst. The Passerini-Smiles adduct was dissolved in methanol (0.06 M) and was then passed through the H-cube[®] system at 60 °C, 50 bars pressure with a H₂ constant flow rate of 0.5 mL/min. The methanol was then removed under reduced pressure and the ¹H NMR analysis showed total conversion.

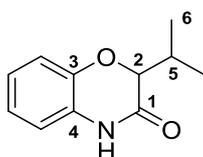
The crude product was dissolved in toluene (0.1 M) and TFA (2.5 mmol, 5 equiv) was added. After 12 h of stirring at 85 °C, the reaction mixture was diluted with dichloromethane. The content was transferred to a separatory funnel and the organic phase was washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with water, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel.

General procedure G for Smiles cyclization

To a 0.2 M solution of Passerini-Smiles adduct in DMF were added 1.5 equiv (aldehyde) or 2.0 equiv (ketone) of potassium *tert*-butoxide. The resulting mixture was stirred for 1 h at 100 °C. The resulting mixture was diluted with HCl 1 M. The aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂. Organic layers were combined, washed with water, dried over MgSO₄ and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel.

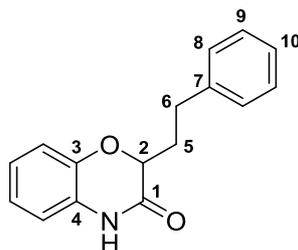
General procedure H for Passerini-Double-Smiles reaction (one-pot)

To 1.0 equiv of phenol were added successively 1.0 equiv of DABCO (only for aldehydes), 2.0 equiv of aldehyde (1.0 equiv of ketone) and 1.0 equiv of isocyanide under inert atmosphere. The resulting mixture was stirred neat at 55 °C (or 80 °C for 2-fluoro-4-nitrophenol derivatives) during 12 h for aldehyde (3 days for ketone). Then, DMF (0.2 M) and 1.5 equiv (aldehyde) or 2.0 equiv (ketone) of potassium *tert*-butoxide were added. The resulting mixture was stirred for 1 hour at 100 °C. The resulting mixture was diluted CH₂Cl₂ then washed with H₂O and HCl 1M. The aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂. Organic layers were combined, washed with water, dried over MgSO₄ and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel.

2-phenethyl-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-one (362)

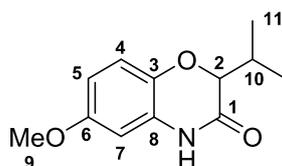
Compound **362** was prepared according to the general procedure F from 0.2 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 90/10 to 80/20) as eluent gave the desired product (34 mg, **89%**) as a white solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₁ H ₁₃ NO ₂
<i>M (g/mol)</i>	191.23
<i>R_f</i>	0.5 (petroleum ether/ethyl acetate 80/20)
<i>Melting point (°C)</i>	113-114
<i>¹H NMR</i> (300 MHz, CDCl ₃)	δ: 8.56 (br s, 1H, NH), 7.00-6.87 (m, 3H, H _{Ar}), 6.81-6.75 (m, 1H, H _{Ar}), 4.35 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H, H ₂), 2.30 (sept d, <i>J</i> = 6.8, 5.9 Hz, 1H, H ₅), 1.11 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H, H ₆), 1.04 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H, H ₆)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 167.5 (C ₁), 143.4 (C ₃), 126.2 (C ₄), 124.2 (C _{Ar}), 122.3 (C _{Ar}), 116.9 (C _{Ar}), 115.6 (C _{Ar}), 81.8 (C ₂), 29.8 (C ₅), 18.7 (C ₆), 17.5 (C ₆)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3187, 3134, 3072, 2965, 2924, 2869, 1673, 1604, 1500, 1466, 1436, 1387, 1366, 1307, 1275, 1262, 1205, 1161, 1134, 1112, 1039, 1026
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₁ H ₁₄ NO ₂ 192.1025, found 192.1025

2-phenethyl-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4H)-one (363)

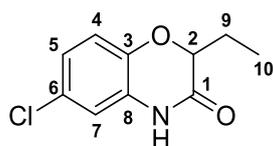
Compound **363** was prepared according to the general procedure F from 0.5 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 95/5 to 80/20) as eluent gave the desired product (113 mg, **89%**) as an off-white solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₆ H ₁₅ NO ₂
<i>M (g/mol)</i>	253.30
<i>R_f</i>	0.3 (petroleum ether/ethyl acetate 80/20)
<i>Melting point (°C)</i>	135-136
<i>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)</i>	δ : 9.20 (br s, 1H, NH), 7.34-7.15 (m, 5H, H ₈ , H ₉ and H ₁₀), 7.04-6.91 (m, 3H, H _{Ar}), 6.88-6.79 (m, 1H, H _{Ar}), 4.55 (dd, <i>J</i> = 8.7, 4.5 Hz, 1H, H ₂), 3.01-2.76 (m, 2H, H ₆), 2.36-2.11 (m, 2H, H ₅)
<i>¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)</i>	δ : 168.2 (C ₁), 143.0 (C ₃), 140.8 (C ₇), 128.7 (C ₈ or C ₉), 128.6 (C ₉ or C ₈), 126.5 (C ₄), 126.2 (C ₁₀), 124.3 (C _{Ar}), 122.7 (C _{Ar}), 117.2 (C _{Ar}), 115.8 (C _{Ar}), 76.0 (C ₂), 32.0 (C ₅), 31.1 (C ₆)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3200, 3135, 3060, 3024, 2991, 2925, 2855, 1676, 1612, 1553, 1519, 1500, 1453, 1435, 1402, 1361, 1316, 1267, 1229, 1179, 1115, 1091, 1081, 1042, 1031
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₆ H ₁₆ NO ₂ 254.1181, found 254.1191

2-isopropyl-6-methoxy-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one (364)

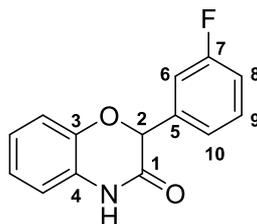
Compound **364** was prepared according to the general procedure F from 0.5 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (80/20) as eluent gave the desired product (72 mg, **65%**) as an off-white solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₂ H ₁₅ NO ₃
<i>M (g/mol)</i>	221.11
<i>R_f</i>	0.3 (petroleum ether/ethyl acetate 80/20)
<i>Melting point (°C)</i>	127-128
<i>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 8.68 (br s, 1H, NH), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H, H ₄), 6.50 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.8 Hz, 1H, H ₅), 6.37 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H, H ₇), 4.26 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H, H ₂), 3.76 (s, 3H, H ₉), 2.26 (oct, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H, H ₁₀), 1.09 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H, H ₁₁), 1.04 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H, H ₁₁)
<i>¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 168.4 (C ₁), 155.1 (C ₆), 137.2 (C ₃), 126.9 (C ₈), 117.2 (C ₄), 108.7 (C ₅), 102.0 (C ₇), 81.7 (C ₂), 55.9 (C ₉), 29.4 (C ₁₀), 18.7 (C ₁₁), 17.6 (C ₁₁)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3064, 2965, 2906, 1686, 1625, 1610, 1523, 1501, 1463, 1394, 1366, 1329, 1298, 1261, 1218, 1197, 1169, 1140, 1129, 1039, 1016
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₂ H ₁₆ NO ₃ 222.1130, found 222.1137

6-chloro-2-ethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one (365)

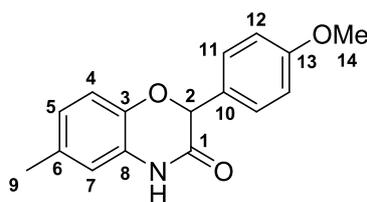
Compound **365** was prepared according to the general procedure F from 0.5 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 95/5 to 90/10) as eluent gave the desired product (80 mg, **76%**) as a white solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₀ H ₁₀ ClNO ₂
<i>M (g/mol)</i>	211.65
<i>R_f</i>	0.4 (petroleum ether/ethyl acetate 80/20)
<i>Melting point (°C)</i>	155-156
<i>¹H NMR</i> (300 MHz, CDCl ₃)	δ: 9.10 (br s, 1H, NH), 6.94 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H, H ₅), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H, H ₄), 6.83 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H, H ₇), 4.50 (dd, <i>J</i> = 8.1, 4.6 Hz, 1H, H ₂), 2.05-1.81 (m, 2H, H ₉), 1.09 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H, H ₁₀)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 168.2 (C ₁), 141.7 (C ₃), 127.4 (C ₆ and C ₈), 124.0 (C ₅), 118.2 (C ₄), 115.7 (C ₇), 78.2 (C ₂), 24.0 (C ₉), 9.5 (C ₁₀)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3181, 3086, 2965, 2877, 1675, 1602, 1493, 1463, 1454, 1400, 1378, 1354, 1330, 1303, 1292, 1273, 1259, 1241, 1227, 1144, 1112, 1084, 1054, 1014
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H+MeCN] ⁺ calcd. for C ₁₂ H ₁₄ ClN ₂ O ₂ 253.0744, found 253.0756

2-(3-fluorophenyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one (366)

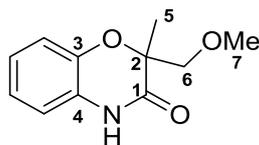
Compound **366** was prepared according to the general procedure F from 0.5 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (80/20) as eluent gave the desired product (114 mg, **94%**) as a white solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₄ H ₁₀ FNO ₂
<i>M (g/mol)</i>	243.24
<i>R_f</i>	0.3 (petroleum ether/ethyl acetate 80/20)
<i>Melting point (°C)</i>	153-154
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	δ: 8.67 (br s, 1H, NH), 7.33 (td, <i>J</i> = 7.8, 5.6 Hz, 1H, H ₉), 7.28-7.23 (m, 1H, H ₁₀), 7.22-7.16 (m, 1H, H ₆), 7.09-6.93 (m, 4H, H ₈ and H _{Ar}), 6.84-6.77 (m, 1H, H _{Ar}), 5.69 (s, 1H, H ₂)
¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃)	δ: 165.5 (C ₁), 163.0 (d, <i>J</i> _{C-F} = 246.5 Hz, C ₇), 142.8 (C ₃), 137.5 (d, <i>J</i> _{C-F} = 7.4 Hz, C ₅), 130.4 (d, <i>J</i> _{C-F} = 8.2 Hz, C ₉), 125.8 (C ₄), 124.7 (C _{Ar}), 123.1 (C _{Ar}), 122.7 (d, <i>J</i> _{C-F} = 2.8 Hz, C ₁₀), 117.5 (C _{Ar}), 116.02 (C _{Ar}), 116.00 (d, <i>J</i> _{C-F} = 21.1 Hz, C ₈), 114.2 (d, <i>J</i> _{C-F} = 21.1 Hz, C ₆), 78.0 (C ₂)
¹⁹ F NMR (282 MHz, CDCl ₃)	δ: -112.0
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3188, 3132, 3065, 2982, 2956, 2915, 1680, 1607, 1498, 1451, 1435, 1393, 1352, 1307, 1268, 1257, 1215, 1143, 1109, 1052, 1035, 1025
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₄ H ₁₁ FNO ₂ 244.0774, found 244.0773

2-(4-methoxyphenyl)-6-methyl-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one (367)

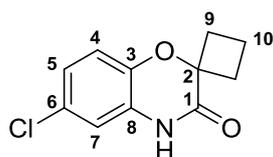
Compound **367** was prepared according to the general procedure F from 0.5 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (80/20) as eluent gave the desired product (53 mg, **39%**) as an off-white solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₆ H ₁₅ NO ₃
<i>M (g/mol)</i>	269.30
<i>R_f</i>	0.2 (petroleum ether/ethyl acetate 80/20)
<i>Melting point (°C)</i>	189-190
<i>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 8.27 (br s, 1H, NH), 7.38-7.32 (m, 2H, H ₁₁), 6.91-6.84 (m, 3H, H ₄ and H ₁₂), 6.76 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.8 Hz, 1H, H ₅), 6.60 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H, H ₇), 5.60 (s, 1H, H ₂), 3.78 (s, 3H, H ₁₄), 2.26 (s, 3H, H ₉)
<i>¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 166.5 (C ₁), 160.1 (C ₁₃), 140.8 (C ₃), 132.5 (C ₆), 128.6 (C ₁₁), 127.3 (C ₁₀), 125.8 (C ₈), 124.9 (C ₅), 117.2 (C ₄), 116.3 (C ₇), 114.2 (C ₁₂), 78.5 (C ₂), 55.4 (C ₁₄), 20.8 (C ₉)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3000, 1683, 1607, 1515, 1497, 1450, 1392, 1350, 1302, 1246, 1221, 1205, 1175, 1130, 1111, 1031
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₆ H ₁₆ NO ₃ 270.1130, found 270.1133

2-(methoxymethyl)-2-methyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one (368)

Compound **368** was prepared according to the general procedure F from 0.5 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (80/20) as eluent gave the desired product (81 mg, **78%**) as an off-white solid.

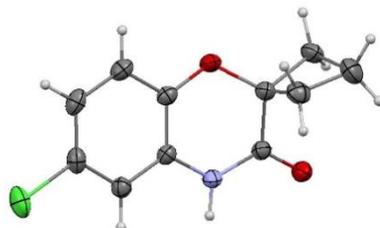
<i>Chemical formula</i>	$C_{11}H_{13}NO_3$
<i>M (g/mol)</i>	207.23
<i>R_f</i>	0.2 (petroleum ether/ethyl acetate 80/20)
<i>Melting point (°C)</i>	81-82
<i>¹H NMR</i> (300 MHz, $CDCl_3$)	δ : 9.26 (br s, 1H, NH), 6.99-6.88 (m, 3H, H_{Ar}), 6.83-6.79 (m, 1H, H_{Ar}), 3.90 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, H_6), 3.64 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, H_6), 3.42 (s, 3H, H_7), 1.47 (s, 3H, H_5)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, $CDCl_3$)	δ : 168.8 (C_1), 142.5 (C_3), 126.1 (C_4), 124.2 (C_{Ar}), 122.3 (C_{Ar}), 117.3 (C_{Ar}), 115.5 (C_{Ar}), 80.9 (C_2), 75.7 (C_6), 60.1 (C_7), 19.5 (C_5)
<i>IR (Neat, cm^{-1})</i>	3204, 3140, 3077, 2996, 2902, 1675, 1608, 1502, 1472, 1451, 1432, 1391, 1375, 1308, 1285, 1273, 1257, 1214, 1199, 1160, 1143, 1115, 1033
<i>HRMS (ESI⁺, m/z)</i>	$[M+H]^+$ calcd. for $C_{11}H_{14}NO_3$ 208.0974, found 208.0977

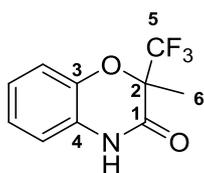
6-chlorospiro[benzo[*b*][1,4]oxazine-2,1'-cyclobutan]-3(4*H*)-one (369)

Compound **369** was prepared according to the general procedure F from 0.5 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 95/5 to 80/20) as eluent gave the desired product (84 mg, **75%**) as a white solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₁ H ₁₀ ClNO ₂
<i>M (g/mol)</i>	223.66
<i>R_f</i>	0.6 (petroleum ether/ethyl acetate 80/20)
<i>Melting point (°C)</i>	225-226
¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.88 (br s, 1H, NH), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H, H ₄), 6.92 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Hz, 1H, H ₅), 6.78 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H, H ₇), 2.71-2.58 (m, 2H, H ₉), 2.40-2.26 (m, 2H, H ₉), 2.06-1.91 (m, 2H, H ₁₀)
¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃)	δ: 168.9 (C ₁), 141.3 (C ₃), 127.9 (C ₆ or C ₈), 127.7 (C ₈ or C ₆), 123.7 (C ₅), 118.7 (C ₄), 115.4 (C ₇), 80.0 (C ₂), 31.6 (C ₉), 13.3 (C ₁₀)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3082, 3042, 3003, 2962, 2874, 1693, 1607, 1495, 1442, 1412, 1379, 1307, 1282, 1261, 1240, 1213, 1155, 1138, 1110, 1077, 1052
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H+MeCN] ⁺ calcd. for C ₁₃ H ₁₄ ClN ₂ O ₂ 265.0744, found 265.0757

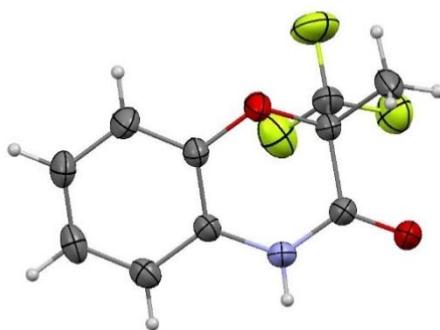
X-Ray structure

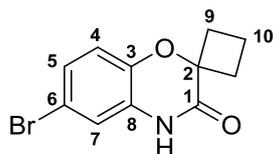


2-methyl-2-(trifluoromethyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one (370)

Compound **370** was prepared according to the general procedure F from 0.5 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (90/10) as eluent gave the desired product (90 mg, **78%**) as a white solid.

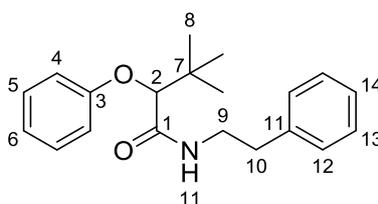
<i>Chemical formula</i>	$C_{10}H_8F_3NO_2$
<i>M (g/mol)</i>	231.17
<i>R_f</i>	0.5 (petroleum ether/ethyl acetate 80/20)
<i>Melting point (°C)</i>	143-144
<i>¹H NMR</i> (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 8.45 (br s, 1H, NH), 7.06-6.97 (m, 3H, H _{Ar}), 6.81 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H, H _{Ar}), 1.80 (s, 3H, H ₆)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 163.0 (C ₁), 141.5 (C ₃), 125.0 (C ₄), 124.9 (C _{Ar}), 123.5 (q, <i>J</i> _{C-F} = 287.3 Hz, C ₅), 123.3 (C _{Ar}), 116.8 (C _{Ar}), 115.9 (C _{Ar}), 79.2 (q, <i>J</i> _{C-F} = 28.9 Hz, C ₂), 18.3 (C ₆)
<i>¹⁹F NMR</i> (282 MHz, CDCl ₃)	δ: -77.9
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3064, 2965, 2906, 1687, 1625, 1610, 1523, 1501, 1463, 1450, 1393, 1366, 1329, 1298, 1276, 1261, 1218, 1197, 1169, 1141, 1129, 1108, 1039, 1016
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H+MeCN] ⁺ calcd. for C ₁₂ H ₁₂ F ₃ N ₂ O ₂ 273.0851, found 273.0850
<i>X-Ray structure</i>	



6-bromospiro[benzo[*b*][1,4]oxazine-2,1'-cyclobutan]-3(4*H*)-one (371)

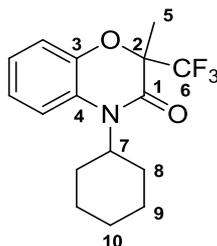
Compound **371** was prepared according to the general procedure F from 0.5 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 95/5 to 80/20) as eluent gave the desired product (59 mg, **44%**) as a white solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₁ H ₁₀ BrNO ₂
<i>M (g/mol)</i>	268.11
<i>R_f</i>	0.6 (petroleum ether/ethyl acetate 80/20)
<i>Melting point (°C)</i>	226-227
<i>¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 8.25 (br s, 1H, NH), 7.07 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.3 Hz, 1H, H ₅), 6.94 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H, H ₇), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H, H ₄), 2.71-2.57 (m, 2H, H ₉), 2.40-2.27 (m, 2H, H ₉), 2.07-1.90 (m, 2H, H ₁₀)
<i>¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 168.8 (C ₁), 141.9 (C ₃), 128.3 (C ₈), 126.7 (C ₅), 119.2 (C ₄), 118.1 (C ₇), 114.8 (C ₆), 80.0 (C ₂), 31.6 (C ₉), 13.3 (C ₁₀)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3121, 3078, 3037, 3000, 2948, 2870, 1697, 1602, 1493, 1445, 1411, 1381, 1306, 1279, 1261, 1238, 1213, 1153, 1139, 1112, 1066, 1051
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H+MeCN] ⁺ calcd. for C ₁₃ H ₁₄ BrN ₂ O ₂ 309.0239, found 309.0233

3,3-dimethyl-*N*-phenethyl-2-phenoxybutanamide (372)

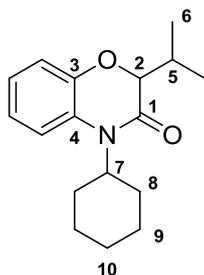
0.45 mmol of Passerini-Smiles product was reduced to the corresponding aniline by hydrogenation following the general procedure F. Then, boron trifluoride etherate (1.5 equiv) was added to this crude product (1 equiv) in dry THF (0.3 M) at 0 °C. After 5 min stirring, *tert*-butyl nitrite (1.2 equiv) was added dropwise at 0 °C. After another 15 min stirring, Pd/C (10 mol%) and potassium *tert*-butanolate (1.5 equiv) were added. The suspension was allowed to warm up slowly to room temperature and was stirred for 48 h. After filtration, the mixture was diluted with dichloromethane and water. The aqueous layer was extracted three times with dichloromethane. Then, the organic layers were combined, dried over MgSO₄ and concentrated. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 99/1 to 95/5) as eluent gave the reduced product **372** (the only product formed) (102 mg, **73%**) as a white solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₂₀ H ₂₅ NO ₂
<i>M (g/mol)</i>	311.19
<i>R_f</i>	0.5 (petroleum ether/ethyl acetate 80/20)
<i>Melting point (°C)</i>	56-57
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.31-7.27 (m, 2H, H ₅), 7.22-7.14 (m, 3H, H _{Ar}), 7.02-6.96 (m, 3H, H _{Ar}), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H, H ₄), 6.22 (br t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H, NH), 4.13 (s, 1H, H ₂), 3.63-3.55 (m, 1H, H ₉), 3.48-3.40 (m, 1H, H ₉), 2.75 (dt, <i>J</i> = 13.8, 6.8 Hz, 1H, H ₁₀), 2.66 (dt, <i>J</i> = 13.8, 6.8 Hz, 3H, H ₁₀), 1.05 (s, 9H, H ₈)
¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃)	δ: 170.1 (C ₁), 158.2 (C ₃), 138.7 (C ₁₁), 129.8 (C ₅), 128.8 (C ₁₂ or C ₁₃), 128.7 (C ₁₃ or C ₁₂), 126.5 (C ₁₄), 121.9 (C ₆), 115.3 (C ₄), 86.6 (C ₂), 40.1 (C ₉), 35.9 (C ₁₀), 35.0 (C ₇), 26.4 (C ₈)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3304, 3027, 2970, 2934, 1645, 1600, 1586, 1532, 1493, 1454, 1394, 1365, 1305, 1291, 1232, 1200, 1174, 1153, 1083, 1066, 1034, 1016
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₂₀ H ₂₆ NO ₂ 312.1964, found 312.1950

4-cyclohexyl-2-methyl-2-(trifluoromethyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one (373)

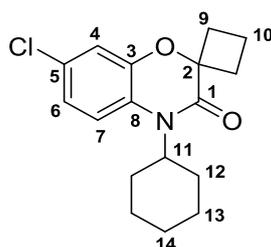
Compound **373** was prepared according to the general procedure G from 0.3 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 99/1 to 98/2) as eluent gave the desired product (76 mg, **81%**) as a yellow oil.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₆ H ₁₈ F ₃ NO ₂
<i>M (g/mol)</i>	313.31
<i>R_f</i>	0.5 (petroleum ether/ethyl acetate 95/5)
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.17-7.12 (m, 1H, H _{Ar}), 7.08-6.99 (m, 3H, H _{Ar}), 4.18 (tt, <i>J</i> = 12.3, 3.7 Hz, 1H, H ₇), 2.49-2.32 (m, 2H, H ₈), 1.94-1.87 (m, 2H, H ₉), 1.84-1.76 (m, 2H, H ₈), 1.75-1.68 (m, 1H, H ₁₀), 1.70 (s, 3H, H ₅), 1.44-1.32 (m, 2H, H ₉), 1.32-1.03 (m, 1H, H ₁₀)
¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃)	δ: 162.8 (C ₁), 143.1 (C ₃), 128.6 (C ₄), 124.4 (C _{Ar}), 123.7 (q, <i>J</i> _{C-F} = 288.4 Hz, C ₆), 123.2 (C _{Ar}), 117.7 (C _{Ar}), 115.6 (C _{Ar}), 79.5 (q, <i>J</i> _{C-F} = 28.1 Hz, C ₂), 57.9 (C ₇), 29.2 (C ₈), 28.9 (C ₈), 26.5 (C ₉), 26.4 (C ₉), 25.4 (C ₁₀), 18.3 (C ₅)
¹⁹ F NMR (282 MHz, CDCl ₃)	δ: -77.2
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	2934, 2857, 1685, 1611, 1592, 1498, 1453, 1413, 1379, 1361, 1324, 1299, 1274, 1248, 1191, 1148, 1102, 1044
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₆ H ₁₉ F ₃ NO ₂ 314.1368, found 314.1360

4-cyclohexyl-2-isopropyl-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one (374)

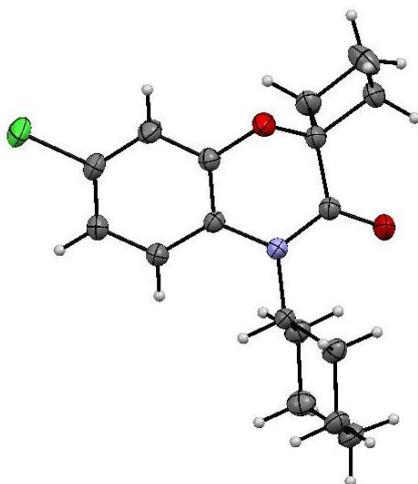
Compound **374** was prepared according to the general procedure G from 0.3 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (98/2) as eluent gave the desired product (73 mg, **89%**) as a yellow oil.

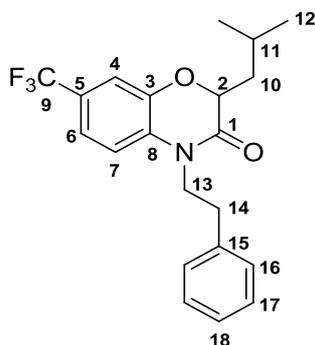
<i>Chemical formula</i>	$C_{17}H_{23}NO_2$
<i>M (g/mol)</i>	273.37
<i>R_f</i>	0.6 (petroleum ether/ethyl acetate 95/5)
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.17-7.10 (m, 1H, H _{Ar}), 7.02-6.94 (m, 3H, H _{Ar}), 4.20 (tt, <i>J</i> = 12.2, 3.8 Hz, 1H, H ₇), 4.15 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H, H ₂), 2.45-2.32 (m, 2H, H ₈), 2.21-2.10 (m, 1H, H ₅), 1.93-1.66 (m, 5H, H ₈ , H ₉ and H ₁₀), 1.44-1.22 (m, 3H, H ₉ and H ₁₀), 1.04 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H, H ₆), 0.99 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H, H ₆)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 167.1 (C ₁), 145.6 (C ₃), 129.7 (C ₄), 123.8 (C _{Ar}), 122.2 (C _{Ar}), 117.7 (C _{Ar}), 115.9 (C _{Ar}), 82.8 (C ₂), 56.8 (C ₇), 29.8 (C ₈), 29.3 (C ₈), 28.9 (C ₅), 26.6 (C ₉), 26.5 (C ₉), 25.5 (C ₁₀), 18.7 (C ₆), 17.8 (C ₆)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	2931, 2854, 1675, 1605, 1496, 1464, 1411, 1361, 1320, 1298, 1262, 1245, 1125, 1042, 1015
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₇ H ₂₄ NO ₂ 274.1807, found 274.1797

7-chloro-4-cyclohexylspiro[benzo[*b*][1,4]oxazine-2,1'-cyclobutan]-3(4*H*)-one (377)

Compound **377** was prepared according to the general procedure G from 0.3 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (98/2) as eluent gave the desired product (81 mg, **91%**) as a yellow solid.

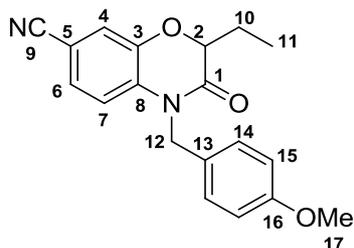
<i>Chemical formula</i>	C ₁₇ H ₂₀ ClNO ₂
<i>M (g/mol)</i>	305.80
<i>R_f</i>	0.3 (petroleum ether/ethyl acetate 99/1)
<i>Melting point (°C)</i>	77-78
<i>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 7.04 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H, H ₄), 7.02 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H, H ₇), 6.96 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.4 Hz, 1H, H ₆), 4.17 (tt, <i>J</i> = 12.5, 3.7 Hz, 1H, H ₁₁), 2.60-2.46 (m, 2H, H ₉), 2.38-2.15 (m, 4H, H ₉ and H ₁₂), 2.02-1.82 (m, 4H, H ₁₀ and H ₁₃), 1.80-1.65 (m, 3H, H ₁₂ and H ₁₄), 1.42-1.12 (m, 3H, H ₁₃ and H ₁₄)
<i>¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 168.6 (C ₁), 145.4 (C ₃), 128.9 (C ₈), 128.3 (C ₅), 122.5 (C ₆), 118.7 (C ₄ or C ₇), 116.7 (C ₇ or C ₄), 80.4 (C ₂), 56.8 (C ₁₁), 30.9 (C ₉), 29.5 (C ₁₂), 26.5 (C ₁₃), 25.5 (C ₁₄), 13.2 (C ₁₀)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	2932, 2855, 1678, 1581, 1491, 1452, 1424, 1405, 1360, 1336, 1270, 1245, 1147, 1118, 1081, 1045
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₇ H ₂₁ ClNO ₂ 306.1261, found 306.1259
<i>X-Ray structure</i>	



2-isobutyl-4-phenethyl-7-(trifluoromethyl)-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one (385)

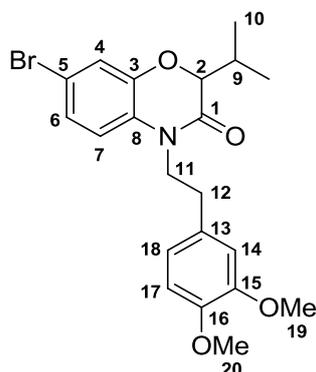
Compound **385** was prepared according to the general procedure G from 0.3 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (95/5) as eluent gave the desired product (80 mg, **71%**) as a yellow oil.

<i>Chemical formula</i>	C ₂₁ H ₂₂ F ₃ NO ₂
<i>M</i> (g/mol)	377.40
<i>R_f</i>	0.4 (petroleum ether/ethyl acetate 95/5)
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.34-7.29 (m, 2H, H ₁₇), 7.29-7.26 (m, 1H, H ₆), 7.26-7.21 (m, 4H, H ₄ , H ₁₆ and H ₁₈), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H, H ₇), 4.63 (dd, <i>J</i> = 9.8, 4.3 Hz, 1H, H ₂), 4.19 (dt, <i>J</i> = 14.0, 7.9 Hz, 1H, H ₁₃), 4.11 (dt, <i>J</i> = 14.0, 7.9 Hz, 1H, H ₁₃), 2.95 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H, H ₁₄), 1.96-1.87 (m, 1H, H ₁₁), 1.70 (ddd, <i>J</i> = 14.7, 9.8, 5.4 Hz, 1H, H ₁₀), 1.70 (ddd, <i>J</i> = 14.7, 8.7, 4.3 Hz, 1H, H ₁₀), 0.99 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H, H ₁₂), 0.98 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H, H ₁₂)
¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃)	δ: 166.2 (C ₁), 144.1 (C ₃), 137.9 (C ₁₅), 131.7 (C ₈), 128.9 (C ₁₆), 128.8 (C ₁₇), 127.0 (C ₁₈), 126.1 (q, <i>J</i> _{C-F} = 33.7 Hz, C ₅), 123.8 (q, <i>J</i> _{C-F} = 271.1 Hz, C ₉), 119.8 (q, <i>J</i> _{C-F} = 3.6 Hz, C ₆), 115.0 (q, <i>J</i> _{C-F} = 3.6 Hz, C ₄), 114.5 (C ₇), 75.9 (C ₂), 43.2 (C ₁₃), 38.9 (C ₁₀), 33.5 (C ₁₄), 24.5 (C ₁₁), 23.2 (C ₁₂), 21.7 (C ₁₂)
¹⁹ F NMR (282 MHz, CDCl ₃)	δ: -62.1
<i>IR</i> (Neat, cm ⁻¹)	2959, 2872, 1689, 1622, 1519, 1498, 1444, 1394, 1369, 1325, 1303, 1260, 1235, 1169, 1146, 1118, 1076
<i>HRMS</i> (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₂₁ H ₂₃ F ₃ NO ₂ 378.1681, found 378.1677

2-ethyl-4-(4-methoxybenzyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazine-7-carbonitrile (387)

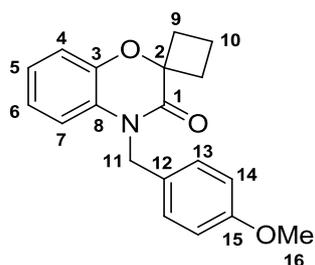
Compound **387** was prepared according to the general procedure G from 0.3 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 90/10 to 80/20) as eluent gave the desired product (72 mg, **74%**) as a white solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃
<i>M (g/mol)</i>	322.36
<i>R_f</i>	0.6 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30)
<i>Melting point (°C)</i>	138-139
<i>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 7.26-7.24 (m, 1H, H ₄), 7.20 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.8 Hz, 1H, H ₆), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H, H ₁₄), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H, H ₇), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H, H ₁₅), 5.17 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H, H ₁₂), 5.02 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H, H ₁₂), 4.64 (dd, <i>J</i> = 8.5, 4.5 Hz, 1H, H ₂), 3.78 (s, 3H, H ₁₇), 2.08-1.97 (m, 1H, H ₁₀), 1.92 (d quint, <i>J</i> = 14.9, 7.3 Hz, 1H, H ₁₀), 1.12 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H, H ₁₁)
<i>¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 166.2 (C ₁), 159.3 (C ₁₆), 144.3 (C ₃), 133.1 (C ₈), 128.0 (C ₁₄), 127.2 (C ₁₃), 127.0 (C ₆), 120.7 (C ₄), 118.3 (C ₅), 115.9 (C ₇), 114.6 (C ₁₅), 107.1 (C ₉), 78.5 (C ₂), 55.4 (C ₁₇), 44.8 (C ₁₂), 24.2 (C ₁₀), 9.5 (C ₁₁)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3063, 2964, 2934, 2836, 2226, 1687, 1610, 1587, 1509, 1463, 1446, 1395, 1333, 1292, 1280, 1246, 1190, 1177, 1142, 1118, 1097, 1073, 1047, 1028
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₉ H ₁₉ N ₂ O ₃ 323.1396, found 323.1380

7-bromo-4-(3,4-dimethoxyphenethyl)-2-isopropyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one (388)

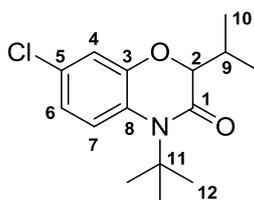
Compound **388** was prepared according to the general procedure G from 0.3 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (80/20) as eluent gave the desired product (91 mg, **70%**) as a yellow oil.

<i>Chemical formula</i>	$C_{21}H_{24}BrNO_4$
<i>M (g/mol)</i>	434.32
<i>R_f</i>	0.4 (petroleum ether/ethyl acetate 80/20)
<i>¹H NMR</i> (500 MHz, $CDCl_3$)	δ : 7.15 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H ₄), 7.11 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H, H ₆), 6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H ₁₇), 6.78 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H ₇), 6.75 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H, H ₁₈), 6.71 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H ₁₄), 4.26 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, H ₂), 4.18 (dt, $J = 14.1, 7.8$ Hz, 1H, H ₁₁), 4.03 (dt, $J = 14.1, 7.8$ Hz, 1H, H ₁₁), 3.86 (s, 3H, H ₁₉), 3.85 (s, 3H, H ₂₀), 2.87 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H ₁₂), 2.20 (oct, $J = 6.8$ Hz, 1H, H ₉), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H ₁₀), 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H ₁₀)
<i>¹³C NMR</i> (125 MHz, $CDCl_3$)	δ : 164.9 (C ₁), 149.2 (C ₁₅), 148.0 (C ₁₆), 145.5 (C ₃), 130.5 (C ₁₃), 127.9 (C ₈), 125.3 (C ₆), 120.9 (C ₈), 120.6 (C ₄), 115.8 (C ₅), 115.7 (C ₇), 112.2 (C ₁₄), 111.6 (C ₁₇), 82.0 (C ₂), 56.1 (C ₁₉ or C ₂₀), 56.0 (C ₂₀ or C ₁₉), 43.0 (C ₁₁), 33.0 (C ₁₂), 29.6 (C ₉), 18.7 (C ₁₀), 17.5 (C ₁₀)
<i>IR (Neat, cm^{-1})</i>	2963, 2934, 2835, 1678, 1590, 1515, 1493, 1463, 1420, 1388, 1323, 1260, 1235, 1182, 1156, 1140, 1075, 1027
<i>HRMS (ESI⁺, m/z)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for $C_{21}H_{25}BrNO_4$ 434.0967, found 434.0975

4-(4-methoxybenzyl)spiro[benzo[*b*][1,4]oxazine-2,1'-cyclobutan]-3(4*H*)-one (389)

Compound **389** was prepared according to the general procedure G from 0.3 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (95/5) as eluent gave the desired product (79 mg, **86%**) as a yellow oil.

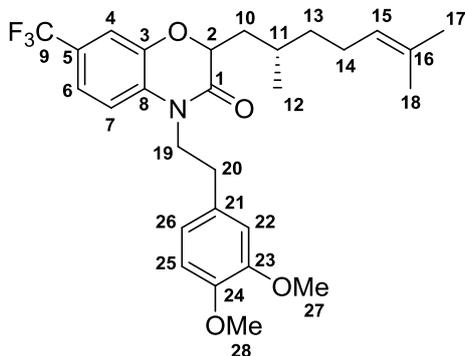
<i>Chemical formula</i>	C ₁₉ H ₁₉ NO ₃
<i>M (g/mol)</i>	309.36
<i>R_f</i>	0.3 (petroleum ether/ethyl acetate 95/5)
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.18 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H, H ₁₃), 7.01 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.1 Hz, 1H, H ₄), 6.95 (td, <i>J</i> = 7.9, 1.5 Hz, 1H, H ₅), 6.92-6.86 (m, 2H, H ₆ and H ₇), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H, H ₁₄), 5.08 (s, 2H, H ₁₁), 3.77 (s, 3H, H ₁₆), 2.72-2.64 (m, 2H, H ₉), 2.39-2.31 (m, 2H, H ₉), 2.07-1.94 (m, 2H, H ₁₀)
¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃)	δ: 167.8 (C ₁), 159.0 (C ₁₅), 143.7 (C ₃), 129.5 (C ₈), 128.6 (C ₁₂), 128.0 (C ₁₃), 123.7 (C ₅), 122.7 (C ₆), 117.9 (C ₄), 115.3 (C ₇), 114.4 (C ₁₄), 79.7 (C ₂), 55.3 (C ₁₆), 44.8 (C ₁₁), 31.5 (C ₉), 13.3 (C ₁₀)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	2954, 2835, 1675, 1609, 1587, 1512, 1498, 1464, 1387, 1331, 1303, 1243, 1175, 1148, 1105, 1032, 1011
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₉ H ₂₀ NO ₃ 310.1443, found 310.1436

4-(tert-butyl)-7-chloro-2-isopropyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one (390)

Compound **390** was prepared according to the general procedure G from 0.3 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (95/5) as eluent gave the desired product (79 mg, **94%**) as a yellow oil.

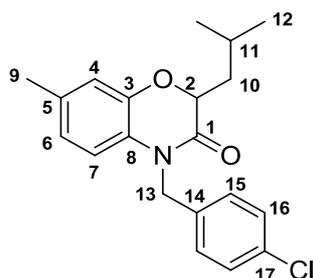
<i>Chemical formula</i>	C ₁₅ H ₂₀ ClNO ₂
<i>M (g/mol)</i>	281.78
<i>R_f</i>	0.5 (petroleum ether/ethyl acetate 95/5)
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.05 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H, H ₇), 7.03 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H, H ₄), 6.95 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.5 Hz, 1H, H ₆), 4.03 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H, H ₂), 2.36-2.25 (m, 1H, H ₉), 1.62 (s, 9H, H ₁₂), 1.09 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H, H ₁₀), 0.97 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H, H ₁₀)
¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃)	δ: 172.6 (C ₁), 149.7 (C ₃), 129.4 (C ₈), 128.9 (C ₅), 121.7 (C ₆ and C ₇), 118.1 (C ₄), 85.5 (C ₂), 59.2 (C ₁₁), 29.9 (C ₁₂), 29.7 (C ₉), 19.2 (C ₁₀), 16.9 (C ₁₀)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	2969, 2936, 1683, 1579, 1489, 1466, 1419, 1398, 1367, 1347, 1324, 1292, 1269, 1247, 1191, 1136, 1079, 1020
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₅ H ₂₁ ClNO ₂ 282.1261, found 282.1263

4-(3,4-dimethoxyphenethyl)-2-(2,6-dimethylhept-5-en-1-yl)-7-(trifluoromethyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one (391)



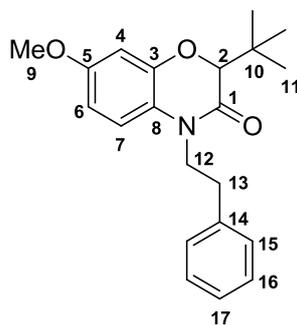
Compound **391** was prepared according to the general procedure G from 0.3 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (90/10) as eluent gave the desired product (108 mg, **71%**) as a 1:1 mixture of unseparable diastereomers (yellow oil).

<i>Chemical formula</i>	C ₂₈ H ₃₄ F ₃ NO ₄
<i>M (g/mol)</i>	505.57
<i>R_f</i>	0.2 (petroleum ether/ethyl acetate 90/10)
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.31-7.27 (m, 1H, H ₆), 7.23 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 0.5H, H ₄), 7.22 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 0.5H, H ₄), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 0.5H, H ₇), 7.01 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 0.5H, H ₇), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, H ₂₅), 6.75 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.8 Hz, 1H, H ₂₆), 6.73-6.70 (m, 1H, H ₂₂), 5.09 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 0.5H, H ₁₅), 5.05 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 0.5H, H ₁₅), 4.67-4.61 (m, 1H, H ₂), 4.21-4.05 (m, 2H, H ₁₉), 3.86 (s, 3H, H ₂₈), 3.85 (s, 3H, H ₂₇), 2.89 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H, H ₂₀), 2.88 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H, H ₂₀), 2.09-1.87 (m, 2H, H ₁₄), 1.84-1.73 (m, 2H, H ₁₀ and H ₁₁), 1.71-1.51 (m, 1H, H ₁₃), 1.68 (s, 1.5H, H ₁₇), 1.66 (s, 1.5H, H ₁₇), 1.60 (s, 1.5H, H ₁₈), 1.55 (s, 1.5H, H ₁₈), 1.51-1.13 (m, 2H, H ₁₀ and H ₁₃), 0.99 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1.5H, H ₁₂), 0.98 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1.5H, H ₁₂)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 166.4 (C ₁), 166.2 (C ₁), 149.1 (C ₂₃), 148.0 (C ₂₄), 144.2 (C ₃), 144.0 (C ₃), 131.7 (C ₈), 131.6 (C ₁₆), 130.3 (C ₂₁), 126.5 (q, <i>J</i> _{C-F} = 33.0 Hz, C ₅), 124.5 (C ₁₅), 124.3 (C ₁₅), 123.8 (q, <i>J</i> _{C-F} = 268.9 Hz, C ₉), 120.9 (C ₂₆), 119.8 (q, <i>J</i> _{C-F} = 3.8 Hz, C ₆), 115.0 (q, <i>J</i> _{C-F} = 3.4 Hz, C ₄), 114.6 (C ₇), 112.1 (C ₂₂), 111.4 (C ₂₅), 76.0 (C ₂), 75.4 (C ₂), 56.0 (C ₂₇ and C ₂₈), 43.2 (C ₁₉), 43.1 (C ₁₉), 37.5 (C ₁₀), 37.3 (C ₁₀), 36.9 (C ₁₃), 36.1 (C ₁₃), 33.0 (C ₂₀), 29.2 (C ₁₁), 28.4 (C ₁₁), 25.8 (C ₁₇), 25.7 (C ₁₇), 25.4 (C ₁₄), 25.3 (C ₁₄), 20.0 (C ₁₂), 18.8 (C ₁₂), 17.8 (C ₁₈), 17.7 (C ₁₈)
¹⁹ F NMR (282 MHz, CDCl ₃)	δ: -62.1
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	2926, 1689, 1622, 1622, 1591, 1516, 1443, 1395, 1325, 1305, 1261, 1237, 1142, 1119, 1074, 1028
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₂₈ H ₃₅ F ₃ NO ₄ 506.2518, found 506.2533

4-(4-chlorobenzyl)-2-isobutyl-7-methyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one (392)

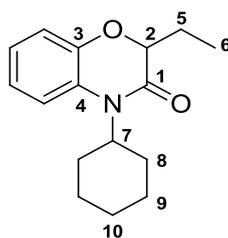
Compound **392** was prepared according to the general procedure G from 0.3 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 98/2 to 95/5) as eluent gave the desired product (69 mg, **67%**) as a yellow solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₂₀ H ₂₂ ClNO ₂
<i>M (g/mol)</i>	343.85
<i>R_f</i>	0.4 (petroleum ether/ethyl acetate 95/5)
<i>Melting point (°C)</i>	77-78
<i>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 7.28 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H, H ₁₆), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H, H ₁₅), 6.81 (br s, 1H, H ₄), 6.70 (br d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H, H ₆), 6.67 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H, H ₇), 5.16 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H, H ₁₃), 4.99 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H, H ₁₃), 4.70 (dd, <i>J</i> = 10.2, 3.9 Hz, 1H, H ₂), 2.26 (s, 3H, H ₉), 2.03-1.90 (m, 1H, H ₁₁), 1.81 (ddd, <i>J</i> = 14.4, 10.2, 5.1 Hz, 1H, H ₁₀), 1.70 (ddd, <i>J</i> = 14.2, 8.9, 3.9 Hz, 1H, H ₁₀), 1.01 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H, H ₁₂), 0.99 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H, H ₁₂)
<i>¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 167.0 (C ₁), 143.8 (C ₃), 135.0 (C ₁₄), 134.3 (C ₅), 133.3 (C ₁₇), 129.1 (C ₁₆), 128.1 (C ₁₅), 126.3 (C ₈), 123.1 (C ₆), 118.3 (C ₄), 115.0 (C ₇), 75.9 (C ₂), 44.6 (C ₁₃), 38.8 (C ₁₀), 24.6 (C ₁₁), 23.3 (C ₁₂), 21.7 (C ₁₂), 20.8 (C ₉)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	2957, 2870, 1675, 1511, 1490, 1469, 1430, 1397, 1368, 1317, 1294, 1260, 1207, 1156, 1089, 1059, 1030, 1013
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₂₀ H ₂₃ ClNO ₂ 344.1417, found 344.1417

2-(tert-butyl)-7-methoxy-4-phenethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one (393)

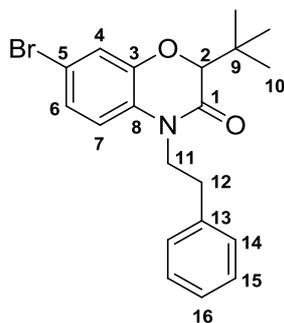
Compound **393** was prepared according to the general procedure G from 0.3 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (95/5) as eluent gave the desired product (98 mg, **96%**) as a yellow solid.

<i>Chemical formula</i>	$C_{21}H_{25}NO_3$
<i>M (g/mol)</i>	339.43
<i>R_f</i>	0.2 (petroleum ether/ethyl acetate 95/5)
<i>Melting point (°C)</i>	82-83
<i>¹H NMR</i> (500 MHz, $CDCl_3$)	δ : 7.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H ₁₆), 7.29-7.26 (m, 2H, H ₁₅), 7.25-7.21 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H ₁₇), 6.83 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H ₇), 6.58 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H ₄), 6.53 (dd, $J = 9.0, 2.8$ Hz, 1H, H ₆), 4.28 (s, 1H, H ₂), 4.19 (ddd, $J = 13.9, 10.0, 6.0$ Hz, 1H, H ₁₂), 4.04 (ddd, $J = 13.9, 10.0, 6.0$ Hz, 1H, H ₁₂), 3.79 (s, 3H, H ₉), 2.98 (ddd, $J = 13.4, 10.0, 6.0$ Hz, 1H, H ₁₃), 2.92 (ddd, $J = 13.4, 10.0, 6.0$ Hz, 1H, H ₁₃), 1.02 (s, 9H, H ₁₁)
<i>¹³C NMR</i> (125 MHz, $CDCl_3$)	δ : 163.6 (C ₁), 156.4 (C ₅), 146.4 (C ₃), 138.4 (C ₁₄), 128.9 (C ₁₅), 128.7 (C ₁₆), 126.7 (C ₁₇), 122.0 (C ₈), 114.7 (C ₇), 107.1 (C ₆), 103.0 (C ₄), 84.4 (C ₂), 55.7 (C ₉), 43.1 (C ₁₂), 37.0 (C ₁₀), 33.6 (C ₁₃), 26.6 (C ₁₁)
<i>IR (Neat, cm^{-1})</i>	3029, 2969, 1671, 1624, 1592, 1511, 1476, 1454, 1431, 1397, 1367, 1329, 1306, 1274, 1238, 1194, 1159, 1126, 1072, 1057, 1039, 1022
<i>HRMS (ESI⁺, m/z)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for $C_{21}H_{26}NO_3$ 340.1913, found 340.1915

4-cyclohexyl-2-ethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one (394)

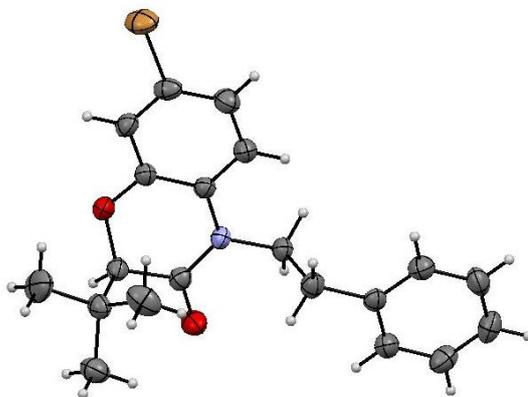
Compound **394** was prepared according to the general procedure G from 0.3 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (98/2) as eluent gave the desired product (62 mg, **80%**) as an orange oil.

<i>Chemical formula</i>	$C_{16}H_{21}NO_2$
<i>M (g/mol)</i>	259.34
<i>R_f</i>	0.5 (petroleum ether/ethyl acetate 95/5)
<i>¹H NMR</i> (500 MHz, $CDCl_3$)	δ : 7.10-7.04 (m, 1H, H_{Ar}), 6.97-6.88 (m, 3H, H_{Ar}), 4.25 (dd, $J = 8.6, 4.5$ Hz, 1H, H_2), 4.11 (tt, $J = 12.3, 3.7$ Hz, 1H, H_7), 2.38-2.20 (m, 2H, H_8), 1.90-1.58 (m, 7H, H_5, H_8, H_9 and H_{10}), 1.39-1.10 (m, 3H, H_9 and H_{10}), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H_6)
<i>¹³C NMR</i> (125 MHz, $CDCl_3$)	δ : 167.9 (C_1), 145.5 (C_3), 130.0 (C_4), 123.8 (C_{Ar}), 122.4 (C_{Ar}), 117.8 (C_{Ar}), 116.0 (C_{Ar}), 79.2 (C_2), 57.0 (C_7), 29.6 (C_8), 29.5 (C_8), 26.6 (C_9), 26.5 (C_9), 25.4 (C_{10}), 23.4 (C_5), 9.56 (C_6)
<i>IR (Neat, cm^{-1})</i>	2931, 2854, 1676, 1604, 1589, 1496, 1454, 1411, 1363, 1322, 1298, 1269, 1245, 1211, 1191, 1150, 1118, 1049
<i>HRMS (ESI⁺, m/z)</i>	$[M+H]^+$ calcd. for $C_{16}H_{22}NO_2$ 260.1651, found 260.1654

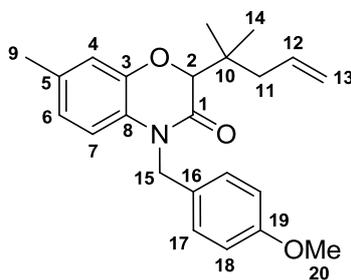
7-bromo-2-(tert-butyl)-4-phenethyl-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one (395)

Compound **395** was prepared according to the general procedure G from 0.3 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (95/5) as eluent gave the desired product (110 mg, **95%**) as an off-white solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₂₀ H ₂₂ BrNO ₂
<i>M (g/mol)</i>	388.30
<i>R_f</i>	0.3 (petroleum ether/ethyl acetate 95/5)
<i>Melting point (°C)</i>	117-118
<i>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 7.35-7.29 (m, 2H, H ₁₅), 7.28-7.21 (m, 3H, H ₁₄ and H ₁₆), 7.14 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H, H ₄), 7.09 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.1 Hz, 1H, H ₆), 6.77 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H, H ₇), 4.29 (s, 1H, H ₂), 4.20 (ddd, <i>J</i> = 14.0, 9.9, 6.0 Hz, 1H, H ₁₁), 4.04 (ddd, <i>J</i> = 14.0, 9.9, 6.0 Hz, 1H, H ₁₁), 2.97 (ddd, <i>J</i> = 13.3, 9.9, 6.0 Hz, 1H, H ₁₂), 2.91 (ddd, <i>J</i> = 13.3, 9.9, 6.0 Hz, 1H, H ₁₂), 1.02 (s, 9H, H ₁₀)
<i>¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 163.7 (C ₁), 146.3 (C ₃), 138.0 (C ₁₃), 128.9 (C ₁₄), 128.8 (C ₁₅), 127.7 (C ₈), 126.9 (C ₁₆), 124.9 (C ₆), 119.9 (C ₄), 115.9 (C ₅), 115.4 (C ₇), 84.4 (C ₂), 43.1 (C ₁₁), 37.1 (C ₉), 33.5 (C ₁₂), 26.6 (C ₁₀)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	2965, 1667, 1581, 1494, 1463, 1420, 1395, 1370, 1330, 1276, 1229, 1186, 1141, 1056, 1018
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₂₀ H ₂₃ BrNO ₂ 388.0912, found 388.0898
<i>X-Ray structure)</i>	

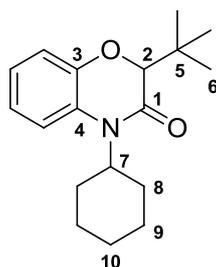


4-(4-methoxybenzyl)-7-methyl-2-(2-methylpent-4-en-2-yl)-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one (396)



Compound **396** was prepared according to the general procedure G from 0.3 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (95/5) as eluent gave the desired product (102 mg, **93%**) as a yellow oil.

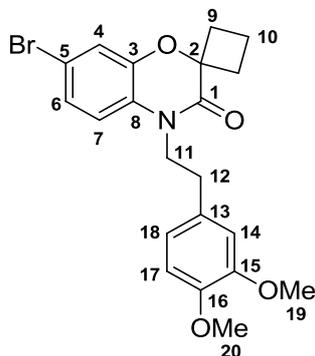
<i>Chemical formula</i>	$C_{23}H_{27}NO_3$
<i>M (g/mol)</i>	365.47
<i>R_f</i>	0.3 (petroleum ether/ethyl acetate 95/5)
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.22 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H, H ₁₇), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H, H ₁₈), 6.78 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H, H ₄), 6.77 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H, H ₇), 6.66 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.8 Hz, 1H, H ₆), 5.93-5.81 (m, 1H, H ₁₂), 5.14-5.07 (m, 3H, H ₁₃ and H ₁₅), 5.00 (d, <i>J</i> = 15.7 Hz, 1H, H ₁₅), 4.45 (s, 1H, H ₂), 3.77 (s, 3H, H ₂₀), 2.32 (dd, <i>J</i> = 14.0, 7.7 Hz, 1H, H ₁₁), 2.25 (s, 3H, H ₉), 2.20 (dd, <i>J</i> = 14.0, 7.7 Hz, 1H, H ₁₁), 1.06 (s, 3H, H ₁₄), 1.00 (s, 3H, H ₁₄)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 164.7 (C ₁), 158.9 (C ₁₉), 145.3 (C ₃), 134.4 (C ₁₂), 134.0 (C ₅), 128.8 (C ₁₆), 128.4 (C ₁₇), 126.2 (C ₈), 122.5 (C ₆), 118.4 (C ₁₃), 117.0 (C ₄), 115.0 (C ₇), 114.2 (C ₁₈), 82.5 (C ₂), 55.4 (C ₂₀), 44.8 (C ₁₅), 43.9 (C ₁₁), 39.8 (C ₁₀), 24.1 (C ₁₄), 23.4 (C ₁₄), 20.8 (C ₉)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	2963, 2932, 2836, 1670, 1639, 1613, 1586, 1511, 1440, 1396, 1325, 1289, 1245, 1175, 1143, 1112, 1035
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₂₃ H ₂₈ NO ₃ 366.2069, found 366.2069

2-(*tert*-butyl)-4-cyclohexyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one (397)

Compound **397** was prepared according to the general procedure G from 0.3 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (98/2) as eluent gave the desired product (61 mg, **71%**) as an orange oil.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₈ H ₂₅ NO ₂
<i>M (g/mol)</i>	287.40
<i>R_f</i>	0.6 (petroleum ether/ethyl acetate 95/5)
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.13-7.07 (m, 1H, H _{Ar}), 6.98-6.92 (m, 3H, H _{Ar}), 4.24 (tt, <i>J</i> = 12.6, 3.9 Hz, 1H, H ₇), 4.20 (s, 1H, H ₂), 2.45 (qd, <i>J</i> = 12.4, 3.7 Hz, 1H, H ₈), 2.36 (qd, <i>J</i> = 12.4, 3.7 Hz, 1H, H ₈), 1.94-1.85 (m, 2H, H ₉), 1.85-1.74 (m, 2H, H ₈), 1.74-1.67 (m, 1H, H ₁₀), 1.46-1.32 (m, 2H, H ₉), 1.32-1.22 (m, 1H, H ₁₀), 0.99 (s, 9H, H ₆)
¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃)	δ: 166.0 (C ₁), 146.3 (C ₃), 129.6 (C ₄), 123.8 (C _{Ar}), 121.9 (C _{Ar}), 117.1 (C _{Ar}), 115.7 (C _{Ar}), 84.8 (C ₂), 56.8 (C ₇), 36.6 (C ₅), 29.8 (C ₈), 29.1 (C ₈), 26.8 (C ₆), 26.7 (C ₉), 26.5 (C ₉), 25.6 (C ₁₀)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	2931, 2870, 1672, 1605, 1589, 1498, 1476, 1463, 1453, 1410, 1361, 1325, 1296, 1271, 1245, 1216, 1184, 1149, 1123, 1062, 1016
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₈ H ₂₆ NO ₂ 288.1964, found 288.1959

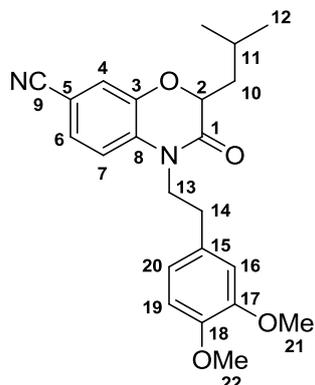
7-bromo-4-(3,4-dimethoxyphenethyl)spiro[benzo[*b*][1,4]oxazine-2,1'-cyclobutan]-3(4*H*)-one
(398)



Compound **398** was prepared according to the general procedure G from 0.3 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (80/20) as eluent gave the desired product (111 mg, **86%**) as a yellow oil.

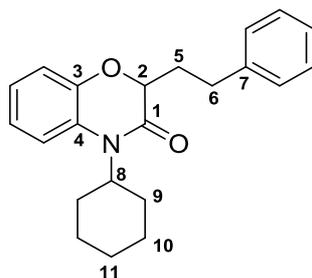
<i>Chemical formula</i>	C ₂₁ H ₂₂ BrNO ₄
<i>M (g/mol)</i>	432.31
<i>R_f</i>	0.5 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30)
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.18 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H, H ₄), 7.12 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Hz, 1H, H ₆), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H, H ₁₇), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H, H ₇), 6.75 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.9 Hz, 1H, H ₁₈), 6.73 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H, H ₁₄), 4.08 (dd, <i>J</i> = 8.8, 6.8 Hz, 2H, H ₁₁), 3.86 (s, 3H, H ₁₉), 3.85 (s, 3H, H ₂₀), 2.87 (dd, <i>J</i> = 8.8, 6.8 Hz, 2H, H ₁₂), 2.60-2.51 (m, 2H, H ₉), 2.32-2.22 (m, 2H, H ₉), 2.04-1.85 (m, 2H, H ₁₀)
¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃)	δ: 166.9 (C ₁), 149.1 (C ₁₅), 148.0 (C ₁₆), 144.6 (C ₃), 130.6 (C ₁₃), 128.4 (C ₈), 125.7 (C ₆), 121.3 (C ₄), 120.8 (C ₁₈), 115.6 (C ₇), 115.5 (C ₅), 112.2 (C ₁₄), 111.5 (C ₁₇), 79.9 (C ₂), 56.05 (C ₁₉ or C ₂₀), 55.98 (C ₂₀ or C ₁₉), 43.4 (C ₁₁), 33.1 (C ₁₂), 31.4 (C ₉), 13.2 (C ₁₀)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	2953, 2834, 1677, 1590, 1515, 1491, 1453, 1418, 1386, 1332, 1275, 1259, 1235, 1179, 1140, 1121, 1075, 1027
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₂₁ H ₂₃ BrNO ₄ 432.0810, found 432.0815

4-(3,4-dimethoxyphenethyl)-2-isobutyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazine-7-carbonitrile (399)



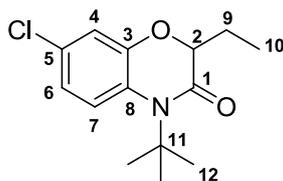
Compound **399** was prepared according to the general procedure G from 0.3 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 90/10 to 80/20) as eluent gave the desired product (98 mg, **83%**) as an off-white solid.

<i>M</i> (g/mol)	394.46
<i>R_f</i>	0.4 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30)
Melting point (°C)	123-124
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.32 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.7 Hz, 1H, H ₆), 7.24 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H, H ₄), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H, H ₇), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H, H ₁₉), 6.73 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.8 Hz, 1H, H ₂₀), 6.70 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H, H ₁₆), 4.63 (dd, <i>J</i> = 9.6, 4.4 Hz, 1H, H ₂), 4.17 (dt, <i>J</i> = 14.1, 7.8 Hz, 1H, H ₁₃), 4.08 (dt, <i>J</i> = 14.1, 7.8 Hz, 1H, H ₁₃), 3.86 (s, 3H, H ₂₁), 3.85 (s, 3H, H ₂₂), 2.88 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H, H ₁₄), 1.94-1.82 (m, 1H, H ₁₁), 1.66 (ddd, <i>J</i> = 14.6, 8.7, 4.2 Hz, 1H, H ₁₀), 1.61 (ddd, <i>J</i> = 14.6, 8.7, 4.2 Hz, 1H, H ₁₀), 0.97 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H, H ₁₂), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H, H ₁₂)
¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃)	δ: 166.1 (C ₁), 149.2 (C ₁₇), 148.2 (C ₁₈), 144.1 (C ₃), 133.0 (C ₈), 130.1 (C ₁₅), 127.1 (C ₆), 121.0 (C ₂₀), 120.9 (C ₄), 118.3 (C ₉), 115.0 (C ₇), 112.2 (C ₁₆), 111.6 (C ₁₉), 107.0 (C ₅), 75.9 (C ₂), 56.1 (C ₂₁ or C ₂₂), 56.0 (C ₂₂ or C ₂₁), 43.2 (C ₁₃), 38.9 (C ₁₀), 33.0 (C ₁₄), 24.5 (C ₁₁), 23.1 (C ₁₂), 21.6 (C ₁₂)
IR (Neat, cm ⁻¹)	2959, 2226, 1686, 1606, 1508, 1456, 1421, 1395, 1367, 1334, 1289, 1259, 1237, 1183, 1159, 1136, 1027
HRMS (ESI ⁺ , <i>m/z</i>)	[M+H] ⁺ calcd. for C ₂₃ H ₂₇ N ₂ O ₄ 395.1971, found 395.1987

4-cyclohexyl-2-phenethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one (400)

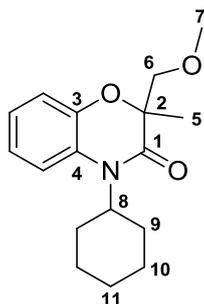
Compound **400** was prepared according to the general procedure G from 0.3 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (95/5) as eluent gave the desired product (85 mg, **84%**) as a yellow oil.

<i>Chemical formula</i>	C ₂₂ H ₂₅ NO ₂
<i>M (g/mol)</i>	335.44
<i>R_f</i>	0.4 (petroleum ether/ethyl acetate 95/5)
<i>¹H NMR</i> (300 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.31-7.10 (m, 6H, H _{Ar}), 7.07-6.95 (m, 3H, H _{Ar}), 4.35 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.3 Hz, 1H, H ₂), 4.18 (tt, <i>J</i> = 12.3, 3.7 Hz, 1H, H ₈), 2.97-2.73 (m, 2H, H ₆), 2.44-2.26 (m, 2H, H ₉), 2.26-1.99 (m, 2H, H ₅), 1.94-1.82 (m, 2H, H ₁₀), 1.82-1.63 (m, 3H, H ₉ and H ₁₁), 1.46-1.21 (m, 3H, H ₁₀ and H ₁₁)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 167.9 (C ₁), 145.4 (C ₃), 141.1 (C ₄), 130.0 (C ₇), 128.7 (C _{Ar}), 128.5 (C _{Ar}), 126.1 (C _{Ar}), 123.9 (C _{Ar}), 122.6 (C _{Ar}), 117.8 (C _{Ar}), 116.1 (C _{Ar}), 76.9 (C ₂), 57.0 (C ₈), 31.6 (C ₅), 31.2 (C ₆), 29.6 (C ₉), 29.5 (C ₉), 26.5 (C ₁₀), 25.5 (C ₁₁)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3027, 2930, 2854, 1675, 1604, 1589, 1495, 1453, 1412, 1359, 1297, 1269, 1245, 1178, 1150, 1122, 1059
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₂₂ H ₂₆ NO ₂ 336.1964, found 336.1961

4-(tert-butyl)-7-chloro-2-ethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one (401)

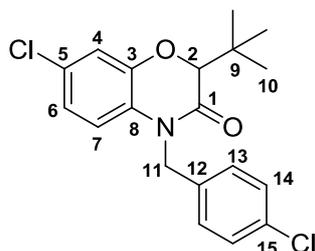
Compound **401** was prepared according to the general procedure G from 0.3 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (98/2) as eluent gave the desired product (76 mg, **95%**) as a yellow oil.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₄ H ₁₈ ClNO ₂
<i>M (g/mol)</i>	267.75
<i>R_f</i>	0.5 (petroleum ether/ethyl acetate 95/5)
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.07 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H, H ₇), 7.03 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H, H ₄), 6.96 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.3 Hz, 1H, H ₆), 4.22 (dd, <i>J</i> = 8.2, 4.0 Hz, 1H, H ₂), 1.91 (dq, <i>J</i> = 14.4, 7.6, 4.2 Hz, 1H, H ₉), 1.77 (d quint, <i>J</i> = 14.4, 7.5 Hz, 1H, H ₉), 1.62 (s, 9H, H ₁₂), 1.04 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H, H ₁₀)
¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃)	δ: 172.9 (C ₁), 149.2 (C ₃), 129.4 (C ₈), 128.9 (C ₅), 121.8 (C ₆ or C ₇), 121.7 (C ₇ or C ₆), 118.3 (C ₄), 82.3 (C ₂), 59.1 (C ₁₁), 29.9 (C ₁₂), 23.7 (C ₉), 9.5 (C ₁₀)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	2972, 2936, 1683, 1579, 1489, 1418, 1398, 1355, 1337, 1276, 1245, 1202, 1190, 1122, 1096, 1079, 1055, 1017
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₄ H ₁₉ ClNO ₂ 268.1104, found 268.1098

4-cyclohexyl-2-(methoxymethyl)-2-methyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one (402)

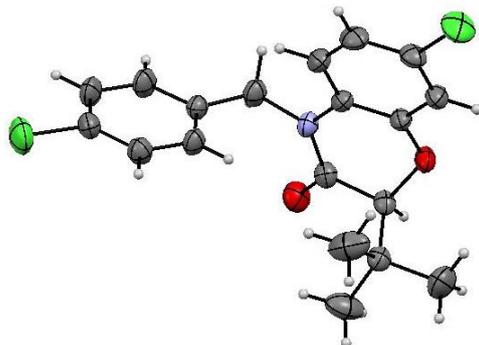
Compound **402** was prepared according to the general procedure G from 0.3 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (98/2) as eluent gave the desired product (73 mg, **83%**) as a yellow oil.

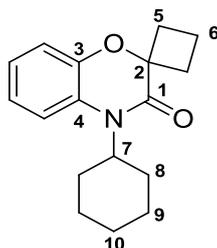
<i>Chemical formula</i>	$C_{17}H_{23}NO_3$
<i>M (g/mol)</i>	289.37
<i>R_f</i>	0.4 (petroleum ether/ethyl acetate 96/4)
<i>¹H NMR</i> (500 MHz, $CDCl_3$)	δ : 7.17-7.10 (m, 1H, H _{Ar}), 7.05-6.95 (m, 3H, H _{Ar}), 4.18 (tt, $J = 12.4, 3.8$ Hz, 1H, H ₈), 3.83 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, H ₆), 3.60 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, H ₆), 3.43 (s, 3H, H ₇), 2.50-2.27 (m, 2H, H ₉), 1.96-1.66 (m, 5H, H ₉ , H ₁₀ and H ₁₁), 1.49-1.18 (m, 3H, H ₁₀ and H ₁₁), 1.34 (s, 3H, H ₅)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, $CDCl_3$)	δ : 168.6 (C ₁), 144.3 (C ₃), 129.6 (C ₄), 123.9 (C _{Ar}), 122.3 (C _{Ar}), 118.5 (C _{Ar}), 115.6 (C _{Ar}), 80.9 (C ₂), 75.7 (C ₆), 60.2 (C ₇), 57.2 (C ₈), 29.7 (C ₉), 29.2 (C ₉), 26.7 (C ₁₀), 26.6 (C ₁₀), 25.7 (C ₁₁), 18.9 (C ₅)
<i>IR (Neat, cm^{-1})</i>	2930, 2854, 1674, 1607, 1497, 1452, 1411, 1357, 1327, 1299, 1277, 1248, 1204, 1109, 1045
<i>HRMS (ESI⁺, m/z)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for $C_{17}H_{24}NO_3$ 290.1756, found 290.1754

2-(*tert*-butyl)-7-chloro-4-(4-chlorobenzyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one (403)

Compound **403** was prepared according to the general procedure G from 0.3 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (95/5) as eluent gave the desired product (104 mg, **95%**) as an off-white solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₉ H ₁₉ Cl ₂ NO ₂
<i>M (g/mol)</i>	364.27
<i>R_f</i>	0.3 (petroleum ether/ethyl acetate 95/5)
<i>Melting point (°C)</i>	142-143
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.30 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H, H ₁₄), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H, H ₁₃), 6.99 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H, H ₄), 6.83 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.2 Hz, 1H, H ₆), 6.70 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H, H ₇), 5.18 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 1H, H ₁₁), 5.00 (d, <i>J</i> = 16.1 Hz, 1H, H ₁₁), 4.43 (s, 1H, H ₂), 1.07 (s, 9H, H ₁₀)
¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃)	δ: 164.3 (C ₁), 146.1 (C ₃), 134.8 (C ₁₂), 133.6 (C ₁₅), 129.2 (C ₁₄), 129.1 (C ₅), 128.4 (C ₁₃), 127.3 (C ₈), 122.0 (C ₆), 117.0 (C ₄), 115.7 (C ₇), 84.6 (C ₂), 44.9 (C ₁₁), 37.2 (C ₉), 26.7 (C ₁₀)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	2966, 1671, 1582, 1494, 1463, 1421, 1391, 1369, 1329, 1277, 1186, 1142, 1085, 1054, 1015
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₉ H ₂₀ Cl ₂ NO ₂ 364.0871, found 364.0879
<i>X-Ray structure</i>	

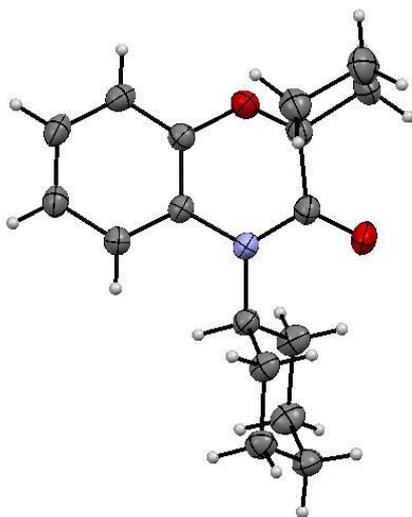


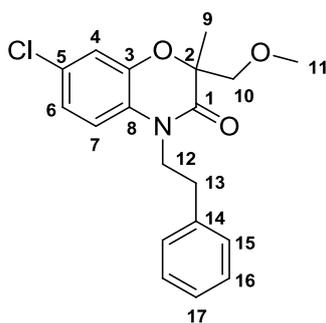
4-cyclohexylspiro[benzo[*b*][1,4]oxazine-2,1'-cyclobutan]-3(4*H*)-one (404)

Compound **404** was prepared according to the general procedure G from 0.16 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (98/2) as eluent gave the desired product (39 mg, **89%**) as a yellow solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₇ H ₂₁ NO ₂
<i>M (g/mol)</i>	271.35
<i>R_f</i>	0.7 (petroleum ether/ethyl acetate 95/5)
<i>Melting point (°C)</i>	87-88
<i>¹H NMR</i> (300 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.15-7.08 (m, 1H, H _{Ar}), 7.05-6.93 (m, 3H, H _{Ar}), 4.18 (tt, <i>J</i> = 12.3, 3.7 Hz, 1H, H ₇), 2.59-2.47 (m, 2H, H ₅), 2.44-2.28 (m, 2H, H ₈), 2.28-2.15 (m, 2H, H ₅), 2.02-1.65 (m, 7H, H ₆ , H ₈ , H ₉ and H ₁₀), 1.46-1.21 (m, 3H, H ₉ and H ₁₀)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 169.2 (C ₁), 144.7 (C ₃), 130.2 (C ₄), 123.7 (C _{Ar}), 122.7 (C _{Ar}), 118.5 (C _{Ar}), 116.0 (C _{Ar}), 80.2 (C ₂), 56.9 (C ₇), 31.0 (C ₅), 29.6 (C ₈), 26.6 (C ₉), 25.7 (C ₁₀), 13.4 (C ₆)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	2943, 2857, 1672, 1607, 1491, 1448, 1406, 1358, 1325, 1297, 1256, 1244, 1147, 1036
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₇ H ₂₂ NO ₂ 272.1651, found 272.1643

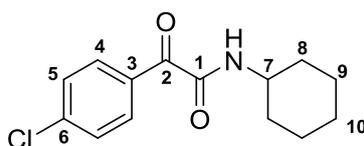
X-Ray structure



7-chloro-2-(methoxymethyl)-2-methyl-4-phenethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one (405)

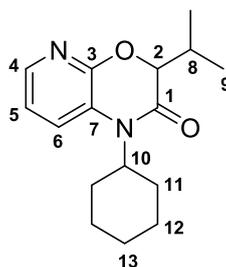
Compound **405** was prepared according to the general procedure G from 0.3 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 95/5 to 90/10) as eluent gave the desired product (77 mg, **74%**) as a yellow oil.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₉ H ₂₀ ClNO ₃
<i>M (g/mol)</i>	345.82
<i>R_f</i>	0.2 (petroleum ether/ethyl acetate 90/10)
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.33-7.28 (m, 2H, H ₁₆), 7.25-7.21 (m, 3H, H ₁₅ and H ₁₇), 7.00 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H, H ₄), 6.95 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.3 Hz, 1H, H ₆), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H, H ₇), 4.15 (dt, <i>J</i> = 13.9, 7.9 Hz, 1H, H ₁₂), 4.06 (dt, <i>J</i> = 13.9, 7.9 Hz, 1H, H ₁₂), 3.82 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H, H ₁₀), 3.58 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H, H ₁₀), 3.38 (s, 3H, H ₁₁), 2.94 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H, H ₁₃), 1.40 (s, 3H, H ₉)
¹³ C NMR (125 MHz, CDCl ₃)	δ: 166.3 (C ₁), 144.2 (C ₃), 138.0 (C ₁₄), 129.0 (C ₁₅), 128.7 (C ₁₆), 128.6 (C ₅), 127.1 (C ₈), 126.8 (C ₁₇), 122.2 (C ₆), 118.1 (C ₄), 114.8 (C ₇), 80.9 (C ₂), 76.0 (C ₁₀), 60.0 (C ₁₁), 43.3 (C ₁₂), 33.3 (C ₁₃), 19.5 (C ₉)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	2932, 1674, 1603, 1587, 1496, 1454, 1425, 1393, 1368, 1326, 1286, 1189, 1154, 1109, 1087, 1030
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₉ H ₂₁ ClNO ₃ 346.1210, found 346.1206

2-(4-chlorophenyl)-N-cyclohexyl-2-oxoacetamide (406)

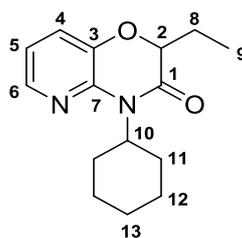
The general procedure G applied to the compound **278** (0.24 mmol) didn't give the desired product. Instead, the compound **406** was formed and was isolated as a yellow solid (29 mg, **46%**) after purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 99/1 to 98/2) as eluent.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₄ H ₁₆ ClNO ₂
<i>M (g/mol)</i>	265.74
<i>R_f</i>	0.5 (petroleum ether/ethyl acetate 95/5)
<i>Melting point (°C)</i>	101-102
<i>¹H NMR</i> (300 MHz, CDCl ₃)	δ: 8.32 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H, H ₄), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H, H ₅), 7.00 (br d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H, NH), 3.91-3.75 (m, 1H, H ₇), 2.03-1.91 (m, 2H, H ₈), 1.83-1.70 (m, 2H, H ₉), 1.70-1.59 (m, 1H, H ₁₀), 1.50-1.12 (m, 5H, H ₈ , H ₉ and H ₁₀)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 186.8 (C ₂), 160.5 (C ₁), 141.3 (C ₆), 132.8 (C ₄), 131.9 (C ₃), 128.9 (C ₅), 48.6 (C ₇), 32.8 (C ₈), 25.5 (C ₁₀), 24.8 (C ₉)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3381, 2936, 2856, 1655, 1583, 1527, 1448, 1397, 1283, 1263, 1246, 1205, 1169, 1092, 1005
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₄ H ₁₇ NO ₂ Cl 266.0948, found 266.0945

1-cyclohexyl-3-isopropyl-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazin-2(3H)-one (407)

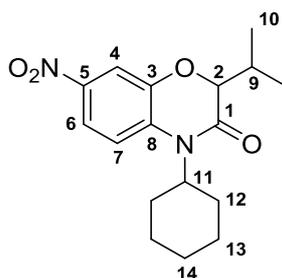
Compound **407** was prepared according to the general procedure G from 0.22 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 80/20 to 70/30) as eluent gave the desired product (43 mg, **71%**) as a yellow oil.

<i>Chemical formula</i>	$C_{16}H_{22}N_2O_2$
<i>M (g/mol)</i>	274.36
<i>R_f</i>	0.4 (petroleum ether/ethyl acetate 70/30)
<i>¹H NMR</i> (300 MHz, $CDCl_3$)	δ : 7.90 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1H, H_4), 7.42 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H, H_6), 6.97 (dd, $J = 7.9, 4.8$ Hz, 1H, H_5), 4.43 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H, H_2), 4.20 (tt, $J = 12.3, 3.7$ Hz, 1H, H_{10}), 2.39-2.16 (m, 3H, H_8 and H_{11}), 1.95-1.84 (m, 2H, H_{12}), 1.84-1.65 (m, 3H, H_{11} and H_{13}), 1.48-1.18 (m, 3H, H_{12} and H_{13}), 1.09 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H_9), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H_9)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, $CDCl_3$)	δ : 166.2 (C_1), 152.6 (C_3), 141.5 (C_4), 124.2 (C_7), 123.3 (C_6), 118.3 (C_5), 82.7 (C_2), 56.4 (C_{10}), 30.3 (C_8), 29.5 (C_{11}), 29.1 (C_{11}), 26.43 (C_{12}), 26.40 (C_{12}), 25.4 (C_{13}), 18.8 (C_9), 17.4 (C_9)
<i>IR (Neat, cm^{-1})</i>	2966, 2934, 2857, 1678, 1579, 1454, 1413, 1364, 1320, 1240, 1214, 1133, 1074, 1056, 1019
<i>HRMS (ESI⁺, m/z)</i>	$[M+H]^+$ calcd. for $C_{16}H_{23}N_2O_2$ 275.1760, found 275.1762

4-cyclohexyl-2-ethyl-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-one (408)

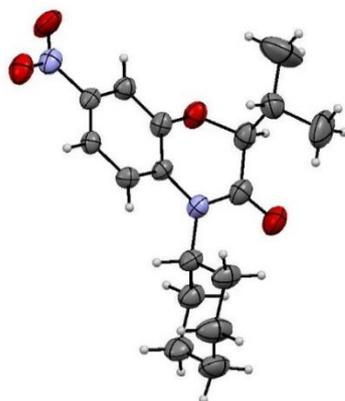
Compound **408** was prepared according to the general procedure G from 0.3 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 98/2 to 95/5) as eluent gave the desired product (44 mg, **56%**) as a yellow solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₂
<i>M (g/mol)</i>	260.34
<i>R_f</i>	0.6 (petroleum ether/ethyl acetate 90/10)
<i>Melting point (°C)</i>	64-65
<i>¹H NMR</i> (300 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.99 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.4 Hz, 1H, H ₆), 7.21 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.4 Hz, 1H, H ₄), 6.90 (dd, <i>J</i> = 7.9, 4.8 Hz, 1H, H ₅), 4.88 (tt, <i>J</i> = 12.3, 3.6 Hz, 1H, H ₁₀), 4.42 (dd, <i>J</i> = 8.2, 4.6 Hz, 1H, H ₂), 2.62-2.41 (m, 2H, H ₁₁), 1.98-1.75 (m, 4H, H ₈ and H ₁₂), 1.75-1.62 (m, 3H, H ₁₁ and H ₁₃), 1.48-1.20 (m, 3H, H ₁₂ and H ₁₃), 1.04 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H, H ₉)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 167.5 (C ₁), 142.8 (C ₇), 140.6 (C ₆), 140.3 (C ₃), 123.9 (C ₄), 119.1 (C ₅), 78.8 (C ₂), 53.9 (C ₁₀), 29.2 (C ₁₁), 29.1 (C ₁₁), 26.6 (C ₁₂), 25.5 (C ₁₃), 24.3 (C ₈), 9.5 (C ₉)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	2967, 2921, 2849, 1673, 1595, 1456, 1407, 1365, 1333, 1269, 1240, 1193, 1109, 1064
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₅ H ₂₁ N ₂ O ₂ 261.1603, found 261.1604

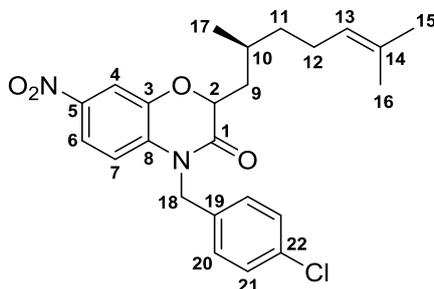
4-cyclohexyl-2-isopropyl-7-nitro-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one (409)

Compound **409** was prepared according to the general procedure G from 0.3 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 95/5 to 80/20) as eluent gave the desired product (79 mg, **83%**) as a white solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₄
<i>M (g/mol)</i>	318.37
<i>R_f</i>	0.6 (petroleum ether/ethyl acetate 90/10)
<i>Melting point (°C)</i>	83-84
<i>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 7.91 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.6 Hz, 1H, H ₆), 7.85 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H, H ₄), 7.21 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H, H ₇), 4.26 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H, H ₂), 4.24 (tt, <i>J</i> = 12.1, 3.6 Hz, 1H, H ₁₁), 2.42-2.29 (m, 2H, H ₁₂), 2.19 (oct, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H, H ₉), 1.95-1.88 (m, 2H, H ₁₃), 1.84-1.70 (m, 3H, H ₁₂ and H ₁₄), 1.45-1.34 (m, 2H, H ₁₃), 1.33-1.24 (m, 1H, H ₁₄), 1.06 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H, H ₁₀), 1.00 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H, H ₁₀)
<i>¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 166.6 (C ₁), 145.5 (C ₃), 143.3 (C ₅), 135.5 (C ₈), 118.3 (C ₆), 115.3 (C ₇), 113.2 (C ₄), 82.7 (C ₂), 57.5 (C ₁₁), 29.6 (C ₁₂), 29.5 (C ₉), 29.2 (C ₁₂), 26.5 (C ₁₃), 26.4 (C ₁₃), 25.4 (C ₁₄), 18.6 (C ₁₀), 17.5 (C ₁₀)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	2974, 2932, 2857, 1702, 1594, 1513, 1497, 1464, 1453, 1408, 1369, 1357, 1337, 1310, 1286, 1261, 1244, 1205, 1192, 1146, 1118, 1084, 1059, 1026
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₇ H ₂₃ N ₂ O ₄ 319.1658, found 319.1642
<i>X-Ray structure</i>	

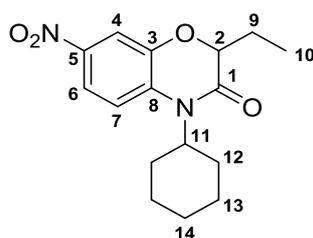


4-(4-chlorobenzyl)-2-((S)-2,6-dimethylhept-5-en-1-yl)-7-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one (410)



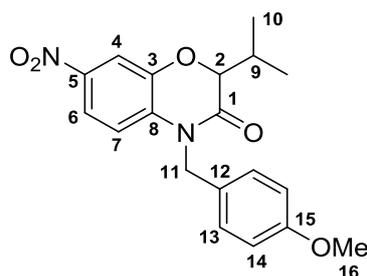
Compound **410** was prepared according to the general procedure G from 0.3 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 95/5 to 80/20) as eluent gave the desired product (75 mg, **56%**) as a 6:4 mixture of unseparable diastereomers (orange oil).

<i>Chemical formula</i>	C ₂₄ H ₂₇ ClN ₂ O ₄
<i>M (g/mol)</i>	442.94
<i>R_f</i>	0.4 (petroleum ether/ethyl acetate 90/10)
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.86 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H, H ₄), 7.85 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H, H ₄), 7.83 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.5 Hz, 1H, H ₆), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H, H ₂₁), 7.15 (dd, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H, H ₂₀), 6.90 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.0 Hz, 1H, H ₇), 5.24 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 0.4H, H ₁₈), 5.21 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 0.6H, H ₁₈), 5.13-5.02 (m, 2H, H ₁₃ and H ₁₈), 4.87-4.82 (m, 1H, H ₂), 2.12-1.94 (m, 2H, H ₁₂), 1.94-1.79 (m, 2H, H ₉ and H ₁₀), 1.78-1.67 (m, 0.6H, H ₉), 1.70 (s, 1.8H, H ₁₅), 1.66 (s, 1.2H, H ₁₅), 1.61 (s, 1.2H, H ₁₆), 1.55 (s, 1.8H, H ₁₆), 1.53-1.45 (m, 0.6H, H ₁₁), 1.40-1.19 (m, 1.8H, H ₉ and H ₁₁), 1.03 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1.2H, H ₁₇), 1.02 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1.8H, H ₁₇)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 166.7 (C ₁), 166.5 (C ₁), 143.93 (C ₃), 143.87 (C ₃), 143.8 (C ₅), 134.4 (C ₈), 133.9 (C ₂₂), 133.7 (C ₁₉), 131.85 (C ₁₄), 131.78 (C ₁₄), 129.4 (C ₂₁), 128.0 (C ₂₀), 124.4 (C ₁₃), 124.2 (C ₁₃), 118.7 (C ₆), 114.9 (C ₇), 113.3 (C ₄), 76.1 (C ₂), 75.6 (C ₂), 44.9 (C ₁₈), 37.6 (C ₉), 37.4 (C ₉), 37.2 (C ₁₁), 36.1 (C ₁₁), 29.3 (C ₁₀), 28.4 (C ₁₀), 25.83 (C ₁₅), 25.76 (C ₁₅), 25.4 (C ₁₂), 25.3 (C ₁₂), 20.0 (C ₁₇), 18.8 (C ₁₇), 17.8 (C ₁₆), 17.7 (C ₁₆)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	2962, 2919, 2853, 1694, 1600, 1522, 1500, 1439, 1384, 1337, 1301, 1246, 1147, 1092, 1059, 1014
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₂₄ H ₂₈ ClN ₂ O ₄ 443.1738, found 443.1736

4-cyclohexyl-2-ethyl-7-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one (411)

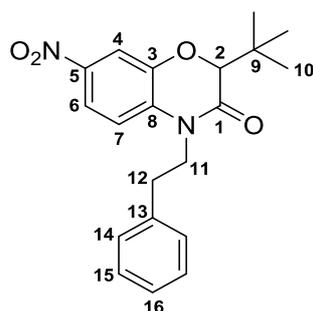
Compound **411** was prepared according to the general procedure G from 0.3 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (90/10) as eluent gave the desired product (58 mg, **64%**) as a yellow solid.

<i>Chemical formula</i>	$C_{16}H_{20}N_2O_4$
<i>M (g/mol)</i>	304.35
<i>R_f</i>	0.4 (petroleum ether/ethyl acetate 90/10)
<i>Melting point (°C)</i>	92-93
<i>¹H NMR</i> (300 MHz, $CDCl_3$)	δ : 7.92 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H, H ₆), 7.86 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H ₄), 7.22 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H ₇), 4.41 (dd, $J = 8.5, 4.5$ Hz, 1H, H ₂), 4.23 (tt, $J = 12.4, 3.4$ Hz, 1H, H ₁₁), 2.42-2.24 (m, 2H, H ₁₂), 1.98-1.85 (m, 3H, H ₉ and H ₁₃), 1.85-1.70 (m, 4H, H ₉ , H ₁₂ and H ₁₄), 1.49-1.24 (m, 3H, H ₁₃ and H ₁₄), 1.06 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H ₁₀)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, $CDCl_3$)	δ : 167.4 (C ₁), 145.3 (C ₃), 143.3 (C ₅), 135.7 (C ₈), 118.4 (C ₆), 115.5 (C ₇), 113.4 (C ₄), 79.2 (C ₂), 57.5 (C ₁₁), 29.5 (C ₁₂), 29.4 (C ₁₂), 26.4 (C ₁₃), 25.4 (C ₁₄), 23.7 (C ₉), 9.5 (C ₁₀)
<i>IR (Neat, cm^{-1})</i>	3094, 2919, 2853, 1692, 1598, 1510, 1495, 1456, 1411, 1336, 1307, 1276, 1258, 1247, 1207, 1152, 1135, 1114, 1079, 1052
<i>HRMS (ESI⁺, m/z)</i>	[M+MeCN+H] ⁺ calcd. for $C_{18}H_{24}N_3O_4$ 346.1767, found 346.1774

2-isopropyl-4-(4-methoxybenzyl)-7-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one (412)

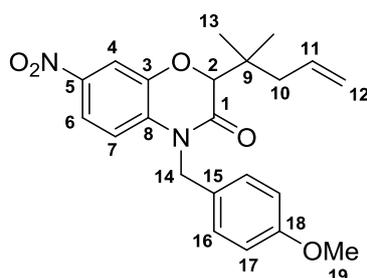
Compound **412** was prepared according to the general procedure G from 0.3 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 98/2 to 90/10) as eluent gave the desired product (73 mg, **68%**) as a yellow solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₅
<i>M (g/mol)</i>	356.38
<i>R_f</i>	0.4 (petroleum ether/ethyl acetate 90/10)
<i>Melting point (°C)</i>	107-108
<i>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 7.85 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H, H ₄), 7.80 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.5 Hz, 1H, H ₆), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H, H ₁₃), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H, H ₇), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H, H ₁₄), 5.25 (d, <i>J</i> = 15.8 Hz, 1H, H ₁₁), 5.02 (d, <i>J</i> = 15.8 Hz, 1H, H ₁₁), 4.50 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H, H ₂), 3.78 (s, 3H, H ₁₆), 2.32 (oct, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H, H ₉), 1.13 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H, H ₁₀), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H, H ₁₀)
<i>¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 165.4 (C ₁), 159.3 (C ₁₅), 144.4 (C ₃), 143.5 (C ₅), 134.5 (C ₈), 128.0 (C ₁₃), 127.2 (C ₁₂), 118.4 (C ₆), 115.0 (C ₇), 114.6 (C ₁₄), 112.8 (C ₄), 82.0 (C ₂), 55.4 (C ₁₆), 45.0 (C ₁₁), 30.0 (C ₉), 18.7 (C ₁₀), 17.6 (C ₁₀)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3064, 2964, 2923, 1684, 1599, 1511, 1462, 1447, 1384, 1368, 1334, 1306, 1293, 1253, 1236, 1189, 1178, 1153, 1111, 1086, 1032
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₉ H ₂₁ N ₂ O ₅ 357.1450, found 357.1455

2-(tert-butyl)-7-nitro-4-phenethyl-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one (413)

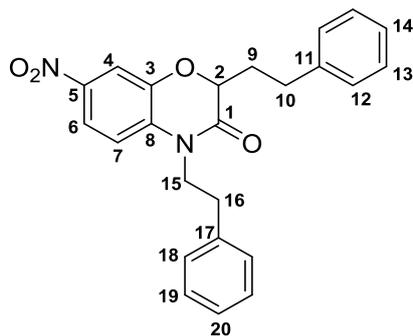
Compound **413** was prepared according to the general procedure G from 0.3 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with petroleum ether/ethyl acetate 95/5 as eluent gave the desired product (87 mg, **82%**) as a yellow solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄
<i>M (g/mol)</i>	354.41
<i>R_f</i>	0.5 (petroleum ether/ethyl acetate 90/10)
<i>Melting point (°C)</i>	123-124
<i>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 7.89 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.5 Hz, 1H, H ₆), 7.84 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H, H ₄), 7.35-7.29 (m, 2H, H ₁₅), 7.28-7.23 (m, 3H, H ₁₄ and H ₁₆), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H, H ₇), 4.38 (s, 1H, H ₂), 4.29 (ddd, <i>J</i> = 14.1, 9.6, 6.3 Hz, 1H, H ₁₁), 4.11 (ddd, <i>J</i> = 14.1, 9.6, 6.3 Hz, 1H, H ₁₁), 3.04-2.91 (m, 2H, H ₁₂), 1.04 (s, 9H, H ₁₀)
<i>¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 163.7 (C ₁), 145.2 (C ₃), 143.5 (C ₅), 137.5 (C ₁₃), 134.1 (C ₈), 128.89 (C ₁₄ or C ₁₅), 128.86 (C ₁₅ or C ₁₄), 127.1 (C ₁₆), 118.2 (C ₆), 113.8 (C ₇), 112.2 (C ₄), 84.3 (C ₂), 43.4 (C ₁₁), 37.2 (C ₉), 33.5 (C ₁₂), 26.5 (C ₁₀)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3063, 3028, 2971, 2872, 1684, 1597, 1516, 1498, 1478, 1457, 1446, 1387, 1371, 1334, 1312, 1298, 1280, 1254, 1229, 1191, 1145, 1085, 1052, 1026
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₂₀ H ₂₃ N ₂ O ₄ 355.1658, found 355.1643

4-(4-methoxybenzyl)-2-(2-methylpent-4-en-2-yl)-7-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one (414)

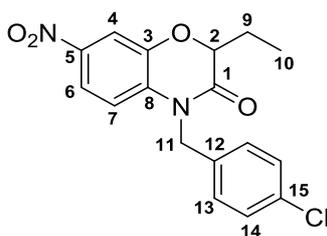
Compound **414** was prepared according to the general procedure G from 0.3 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (90/10) as eluent gave the desired product (70 mg, **59%**) as a yellow oil.

<i>Chemical formula</i>	$C_{22}H_{24}N_2O_5$
<i>M (g/mol)</i>	396.44
<i>R_f</i>	0.5 (petroleum ether/ethyl acetate 90/10)
<i>¹H NMR</i> (300 MHz, $CDCl_3$)	δ : 7.82 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H ₄), 7.78 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H, H ₆), 7.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H ₁₆), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H ₇), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H ₁₇), 5.94-5.76 (m, 1H, H ₁₁), 5.19 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H ₁₄), 5.16-5.10 (m, 2H, H ₁₂), 5.07 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H ₁₄), 4.57 (s, 1H, H ₂), 3.78 (s, 3H, H ₁₉), 2.32 (dd, $J = 13.5, 7.6$ Hz, 1H, H ₁₀), 2.21 (dd, $J = 13.5, 7.6$ Hz, 1H, H ₁₀), 1.08 (s, 3H, H ₁₃), 1.02 (s, 3H, H ₁₃)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, $CDCl_3$)	δ : 164.4 (C ₁), 159.3 (C ₁₈), 145.3 (C ₃), 143.5 (C ₅), 134.3 (C ₈), 133.6 (C ₁₁), 128.3 (C ₁₆), 127.3 (C ₁₅), 119.0 (C ₁₂), 118.1 (C ₆), 114.9 (C ₇), 114.5 (C ₁₇), 111.9 (C ₄), 82.6 (C ₂), 55.4 (C ₁₉), 45.1 (C ₁₄), 43.7 (C ₁₀), 40.1 (C ₉), 24.0 (C ₁₃), 23.4 (C ₁₃)
<i>IR (Neat, cm^{-1})</i>	2964, 2933, 1686, 1639, 1599, 1513, 1464, 1384, 1337, 1295, 1243, 1176, 1176, 1113, 1085, 1035
<i>HRMS (ESI⁺, m/z)</i>	$[M+H]^+$ calcd. for $C_{22}H_{25}N_2O_5$ 397.1763, found 397.1756

7-nitro-2,4-diphenethyl-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one (415)

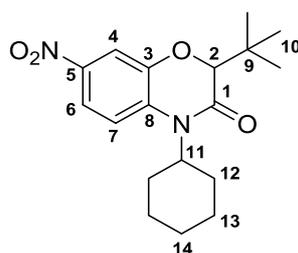
Compound **415** was prepared according to the general procedure G from 0.3 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 95/5 to 90/10) as eluent gave the desired product (79 mg, **65%**) as a yellow solid.

<i>Chemical formula</i>	$C_{24}H_{22}N_2O_4$
<i>M (g/mol)</i>	402.45
<i>R_f</i>	0.3 (petroleum ether/ethyl acetate 90/10)
<i>Melting point (°C)</i>	79-80
<i>¹H NMR</i> (500 MHz, $CDCl_3$)	δ : 7.92 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H, H ₆), 7.86 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H ₄), 7.33-7.27 (m, 4H, H ₁₃ and H ₁₉), 7.25-7.18 (m, 6H, H ₁₂ , H ₁₄ , H ₁₈ and H ₂₀), 6.97 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H ₇), 4.55 (dd, $J = 9.1, 4.2$ Hz, 1H, H ₂), 4.23 (ddd, $J = 14.2, 8.6, 7.1$ Hz, 1H, H ₁₅), 4.13 (ddd, $J = 14.2, 8.6, 6.6$ Hz, 1H, H ₁₅), 3.00-2.90 (m, 2H, H ₁₆), 2.88-2.77 (m, 2H, H ₁₀), 2.27-2.18 (m, 1H, H ₉), 2.17-2.08 (m, 1H, H ₉)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, $CDCl_3$)	δ : 165.6 (C ₁), 144.0 (C ₃), 143.4 (C ₅), 140.3 (C ₁₁), 137.5 (C ₁₇), 134.5 (C ₈), 128.9 (C ₁₈ and C ₁₉), 128.7 (C ₁₂ and C ₁₃), 127.1 (C ₁₄ or C ₂₀), 126.4 (C ₂₀ or C ₁₄), 118.7 (C ₆), 114.2 (C ₇), 113.3 (C ₄), 76.1 (C ₂), 43.4 (C ₁₅), 33.4 (C ₁₆), 32.0 (C ₉), 30.9 (C ₁₀)
<i>IR (Neat, cm^{-1})</i>	3086, 3027, 2932, 1695, 1598, 1514, 1495, 1454, 1387, 1336, 1296, 1276, 1246, 1182, 1137, 1109, 1073, 1053, 1029
<i>HRMS (ESI⁺, m/z)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for $C_{24}H_{23}N_2O_4$ 403.1658, found 403.1664

4-(4-chlorobenzyl)-2-ethyl-7-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one (416)

Compound **416** was prepared according to the general procedure G from 0.3 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 98/2 to 90/10) as eluent gave the desired product (71 mg, **68%**) as an off-white solid.

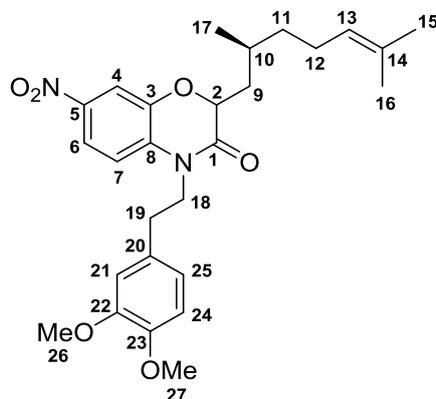
<i>Chemical formula</i>	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₂ O ₄
<i>M (g/mol)</i>	346.77
<i>R_f</i>	0.2 (petroleum ether/ethyl acetate 90/10)
<i>Melting point (°C)</i>	148-149
<i>¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 7.88 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H, H ₄), 7.82 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.5 Hz, 1H, H ₆), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H, H ₁₄), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H, H ₁₃), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H, H ₇), 5.22 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H, H ₁₁), 5.10 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H, H ₁₁), 4.69 (dd, <i>J</i> = 8.5, 4.5 Hz, 1H, H ₂), 2.04 (dq, <i>J</i> = 14.4, 7.4, 4.5 Hz, 1H, H ₉), 1.95 (d quint, <i>J</i> = 14.4, 7.4 Hz, 1H, H ₉), 1.14 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H, H ₁₀)
<i>¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)</i>	δ: 166.1 (C ₁), 144.0 (C ₃), 143.6 (C ₅), 134.2 (C ₈), 133.8 (C ₁₅), 133.6 (C ₁₂), 129.3 (C ₁₄), 127.9 (C ₁₃), 118.5 (C ₆), 114.8 (C ₇), 113.2 (C ₄), 78.4 (C ₂), 44.8 (C ₁₁), 24.1 (C ₉), 9.4 (C ₁₀)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3090, 3069, 2979, 2931, 1688, 1597, 1515, 1492, 1441, 1389, 1326, 1310, 1299, 1283, 1246, 1198, 1154, 1132, 1109, 1092, 1078, 1061, 1039, 1015
<i>HRMS (APPI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M] ⁺ calcd. for C ₁₇ H ₁₅ ClN ₂ O ₄ 346.0720, found 346.0718

2-(tert-butyl)-4-cyclohexyl-7-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one (417)

Compound **417** was prepared according to the general procedure G from 0.3 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with ethyl acetate in petroleum ether (90/10) as eluent gave the desired product (70 mg, **70%**) as a yellow solid.

<i>Chemical formula</i>	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₄
<i>M (g/mol)</i>	332.40
<i>R_f</i>	0.5 (petroleum ether/ethyl acetate 90/10)
<i>Melting point (°C)</i>	107-108
<i>¹H NMR</i> (300 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.88 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.5 Hz, 1H, H ₆), 7.82 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H, H ₄), 7.18 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H, H ₇), 4.38-4.22 (m, 1H, H ₁₁), 4.29 (s, 1H, H ₂), 2.50-2.23 (m, 2H, H ₁₂), 1.97-1.86 (m, 2H, H ₁₃), 1.86-1.68 (m, 3H, H ₁₂ and H ₁₄), 1.50-1.17 (m, 3H, H ₁₃ and H ₁₄), 1.00 (s, 9H, H ₁₀)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 165.4 (C ₁), 146.1 (C ₃), 143.3 (C ₅), 135.2 (C ₈), 118.0 (C ₆), 115.1 (C ₇), 112.4 (C ₄), 84.8 (C ₂), 57.3 (C ₁₁), 37.0 (C ₉), 29.8 (C ₁₂), 29.0 (C ₁₂), 26.65 (C ₁₀), 26.58 (C ₁₃), 26.4 (C ₁₃), 25.4 (C ₁₄)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3124, 3093, 2988, 2968, 2926, 2855, 1686, 1596, 1509, 1495, 1477, 1466, 1451, 1410, 1360, 1339, 1309, 1291, 1262, 1243, 1190, 1148, 1080, 1056, 1021
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₁₈ H ₂₅ N ₂ O ₄ 333.1814, found 333.1814

4-(3,4-dimethoxyphenethyl)-2-((S)-2,6-dimethylhept-5-en-1-yl)-7-nitro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one (418)



Compound **418** was prepared according to the general procedure G from 0.3 mmol of Passerini-Smiles product. Purification on a column of silica gel with a gradient of ethyl acetate in petroleum ether (from 90/10 to 80/20) as eluent gave the desired product (107 mg, **74%**) as a 1:1 mixture of unseparable diastereomers (yellow solid).

<i>Chemical formula</i>	$C_{27}H_{34}N_2O_6$
<i>M (g/mol)</i>	482.58
<i>R_f</i>	0.3 (petroleum ether/ethyl acetate 80/20)
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃)	δ: 7.94 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.6 Hz, 1H, H ₆), 7.85 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H, H ₄), 7.84 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H, H ₄), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H, H ₇), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H, H ₇), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, H ₂₄), 6.74 (br dd, <i>J</i> = 8.0, 1.9 Hz, 1H, H ₂₅), 6.72 (br t, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H, H ₂₁), 5.09 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 0.5H, H ₁₃), 5.04 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 0.5H, H ₁₃), 4.71-4.66 (m, 1H, H ₂), 4.24-4.08 (m, 2H, H ₁₈), 3.87 (s, 3H, H ₂₆ or H ₂₇), 3.85 (s, 3H, H ₂₇ or H ₂₆), 2.90 (m, 2H, H ₁₉), 2.09-1.90 (m, 2H, H ₁₂), 1.83-1.74 (m, 2H, H ₉ , H ₁₀ and H ₁₁), 1.69 (s, 1.5H, H ₁₅), 1.66 (s, 1.5H, H ₁₅), 1.63-1.56 (m, 0.5H, H ₉), 1.60 (s, 1.5H, H ₁₆), 1.55 (s, 1.5H, H ₁₆), 1.50-1.41 (m, 0.5H, H ₉), 1.36-1.23 (m, 1.5H, H ₁₀ and H ₁₁), 1.23-1.16 (m, 0.5H, H ₉), 0.99 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1.5H, H ₁₇), 0.98 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1.5H, H ₁₇)
¹³ C NMR (75 MHz, CDCl ₃)	δ: 166.2 (C ₁), 166.0 (C ₁), 149.2 (C ₂₂ or C ₂₃), 148.2 (C ₂₃ or C ₂₂), 143.93 (C ₃), 143.86 (C ₃), 143.5 (C ₅), 134.58 (C ₈), 134.55 (C ₈), 131.8 (C ₁₄), 131.7 (C ₁₄), 130.0 (C ₂₀), 124.4 (C ₁₃), 124.2 (C ₁₃), 120.9 (C ₂₅), 118.7 (C ₆), 114.2 (C ₇), 113.4 (C ₄), 112.1 (C ₂₁), 111.5 (C ₂₄), 76.0 (C ₂), 75.5 (C ₂), 56.0 (C ₂₆ and C ₂₇), 43.45 (C ₁₈), 43.43 (C ₁₈), 37.4 (C ₁₁), 37.0 (C ₉), 36.1 (C ₉), 33.1 (C ₁₉), 29.2 (C ₁₀), 28.4 (C ₁₀), 25.82 (C ₁₅), 25.76 (C ₁₅), 25.4 (C ₁₂), 25.3 (C ₁₂), 20.0 (C ₁₇), 18.8 (C ₁₇), 17.8 (C ₁₆), 17.7 (C ₁₆)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	2961, 2916, 2851, 1693, 1597, 1502, 1466, 1454, 1444, 1419, 1395, 1328, 1305, 1290, 1277, 1257, 1236, 1192, 1184, 1157, 1135, 1079, 1059, 1025
<i>HRMS (ESI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M+H] ⁺ calcd. for C ₂₇ H ₃₅ N ₂ O ₆ 483.2495, found 483.2516

Experimental part: Chapter 5

Apparatus

Cyclic voltammetry was performed with a Metrohm autolab PG-Stat 101 apparatus and chronoamperometry was performed with a rotating electrode EDI 65109 (Radiometer).

Typical procedure for cyclic voltammetry experiments

Cyclic voltammetry was carried out in a three-electrode cell under argon with a Pt wire as the counter electrode (ca 0.2 cm² - apparent area) a saturated calomel electrode as reference, and a gold disk electrode as the working electrode (**Figure 91**). Extra-dry DMF was required for all the experiments.

A 0.3 M solution of *n*-Bu₄NBF₄ in anhydrous degassed DMF (10 mL) was poured into the cell followed by *trans*-(*p*-CNC₆H₄)Pd(PPh₃)₂Br (2 mM). Cyclic voltammetry was first performed towards reduction potentials.

The same cyclic voltammetry was performed after addition of isocyanide (5 equiv) towards reduction potentials. It was repeated when a reagent was added. Finally, the temperature of the mixture was raised to 80°C and the cyclic voltammetry was done towards oxidative potentials in order to see palladium (0) formation.

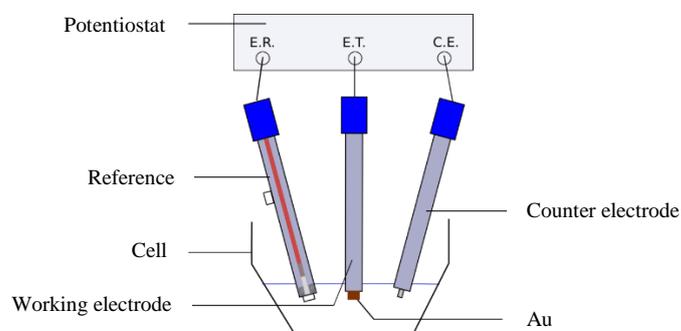


Figure 91 : Typical three-electrode cell

Typical procedure for chronoamperometry experiments

Typical procedure for the kinetics of the reaction of iodobenzene with Pd(PPh₃)₄ in the presence of isocyanide, as monitored by chronoamperometry at 25 °C. Experiments were carried out in a 25 °C-thermostated three-electrode cell connected to a Schlenk line, as used above for the cyclic voltammetry. 10 mL of degassed DMF containing 0.3 M *n*-Bu₄NBF₄ were poured into the cell. 23.1 mg (0.02 mmol) of Pd(PPh₃)₄, 26.2 mg (0.10 mmol) of PPh₃, *x* μL (*x* mmol) of isocyanide were introduced into the cell. The kinetic measurements were performed at a rotating gold disk electrode (*d* = 2 mm, inserted into a Teflon holder, EDI 65109, Radiometer) with an angular velocity of 105 rad.s⁻¹ (Radiometer controvit) at 25 °C. The rotating electrode was polarized at +0.15 V on the oxidation wave of Pd⁰(PPh₃)₃. 2.2 μL (0.02 mmol) of iodobenzene was then added into the cell and the decrease of the oxidation current of Pd⁰(PPh₃)₃ was recorded versus time up to a constant limit value.

Supporting Electrolyte and Complex Syntheses

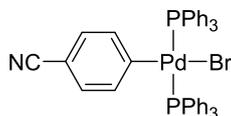
➤ Supporting Electrolyte *n*-Bu₄NBF₄

55 g (0.50 mol, 1.3 equiv) of sodium tetrafluoroborate were dissolved in 400 mL of distilled water and 130 g (0,383 mol, 1 equiv) of tetrabutylammonium hydrogensulfate in 200 mL of distilled water. Both solutions were mixed under a mechanical stirring, a white precipitate was formed. After 3 hours of stirring, the precipitate was collected by filtration and washed with distilled water. Then, the white solid was dissolved in dichloromethane. After decantation, the organic layer was collected and dried over MgSO₄. Then, dichloromethane was removed under pressure. The solid was dissolved in a small amount of ethyl acetate and was poured in a large volume of petroleum ether. After filtration, the supporting electrolyte was dried *in vacuo* at 60 °C during 10 hours.

➤ Pd(PPh₃)₄

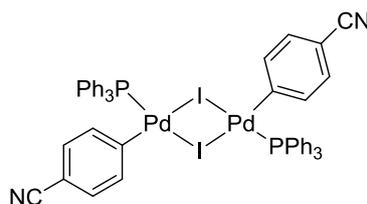
13.10 g of triphenylphosphine were dissolved in 200 mL of EtOH and heated at 40°C. Meanwhile, a solution of 2.94 g (0.01 mol, 1 equiv) of Na₂PdCl₄ in 35 mL of a EtOH/H₂O (6/1) mixture was prepared. This second solution was added dropwise to the triphenylphosphine solution. Then, a solution of 1 g of NaBH₄ in 50 mL of a EtOH/H₂O (1/1) mixture was prepared. This solution was added dropwise to the first solution. The reaction mixture turns yellow progressively and hydrogen degagement is observed. After complete addition, the solid was collected by filtration, dried *in vacuo*, and stored at 0 °C in flask flushed with argon.

➤ *trans*-(*p*-CNC₆H₄)Pd(PPh₃)₂Br



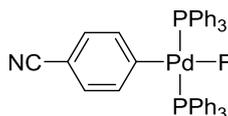
546 mg (3 mmol, 1.8 equiv) of bromobenzonitrile and 1.90 g (1.64 mmol, 1 equiv) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0) were added successively in a two-necked flask equipped with a reflux condenser, and the flask was purged with argon. 30 mL of dry toluene were added through the condenser, and the reaction mixture was stirred at 90°C during 3 h. The yellow solid was isolated by filtration, and suspended in petroleum ether with stirring for 30 min to remove triphenylphosphine oxide. The resulting white solid was isolated by filtration and dried *in vacuo*.

- White solid, M = 813.02 g.mol⁻¹
- Yield = 87 % (1,16 g)
- ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) : δ_{ppm} : 7,60-7,31 (m, 30H, PPh₃), 6,74 (d, ³J = 8 Hz, 2H, H_{Ar,ortho Pd}), 6,34 (d, ³J = 8 Hz, 2H, H_{Ar,meta Pd})
- ³¹P NMR (121 MHz, CD₂Cl₂) : δ_{ppm} : 23,9

➤ **[Pd(*p*-CNC₆H₄)(PPh₃)(μ-I)₂]**

517 mg (0.87 mmol, 1 equiv) of Pd(dba)₂, 234 mg (0.99 mmol, 1.14 equiv) of *p*-iodobenzonitrile, 10 mL of dry toluene, and 224 mg (0.86 mmol, 0.98 equiv) of triphenylphosphine were added successively in a two-necked flask, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h under an argon atmosphere. The purple solution rapidly turned grey and the precipitate isolated by filtration, and dried *in vacuo*.

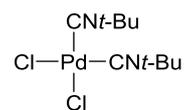
- Grey solid, M = 1195.46 g.mol⁻¹
- Yield = 40% (403 mg)
- ¹H NMR (300 MHz, DMF-*d*⁷) : δ_{ppm} : 7,62-7,29 (m, 30H, PPh₃), 7.26 (d, ³J = 8 Hz, 4H, H_{Ar,ortho Pd}), 6,90 (d, ³J = 8 Hz, 4H, H_{Ar,meta Pd})
- ³¹P NMR (121 MHz, DMF-*d*⁷) : δ_{ppm} : 28.1

➤ ***trans*-(*p*-CNC₆H₄)PdF(PPh₃)₂**

100 mg (0.084 mmol, 1 equiv) of [Pd(*p*-CN-C₆H₄)(PPh₃)(μ-I)₂], 44 mg (0.168 mmol, 2 equiv) of triphenylphosphine, 85 mg (0.672 mmol, 8 equiv) of AgF, and 5 mL of dry toluene were added successively in a flask covered with aluminium foil, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h under an argon atmosphere. The *trans*-(*p*-CN-C₆H₄)PdF(PPh₃)₂ complexe is insoluble in toluene and was isolated by filtration, and taken up in dry dichloromethane to remove silver salts. Precipitate was removed by filtration and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in a minimum amount of dichloromethane, then added dropwise to a large amount of petroleum ether. The precipitate was isolated by filtration, and dried *in vacuo*.

- White solid, M = 752.12 g.mol⁻¹
- Yield = 33% (42 mg)
- ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) : δ_{ppm} : 7,64-7,35 (m, 30H, PPh₃), 6.85 (d, ³J = 7.5 Hz, 2H, H_{Ar,ortho Pd}), 6,44 (d, ³J = 7.5 Hz, 2H, H_{Ar,meta Pd})
- ³¹P NMR (121 MHz, CD₂Cl₂) : δ_{ppm} : 19.4 (d, ²J_{P-F} = 12 Hz)
- ¹⁹F NMR (282 MHz, CD₂Cl₂) : δ_{ppm} : -281,7 (tt, ²J_{F-P} = 12 Hz, ⁴J_{F-H} = 2 Hz)

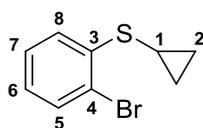
➤ ***cis*-PdCl₂(*t*-BuNC)₂**



177 mg (1.0 mmol, 1 equiv) of PdCl₂ was dissolved in acetone (10 mL). Then, 226 μL (2.0 mmol, 2 equiv) of *tert*-butylisocyanide were added at room temperature. The red solution rapidly turned slightly yellow. After 30 min, the acetone was removed under reduce pressure. The solid was dissolved in a little amount of dichloromethane and was added to a large amount of cold petroleum ether; the precipitated was isolated by filtration and dried *in vacuo*.

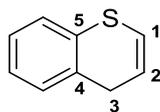
- White solid, M = 343,59 g.mol⁻¹
- Yield = 92% (316 mg)
- IR : ν : 2979, 2937, 2255, 2339, 1454, 1400, 1373, 1236, 1190, 846, 728

Experimental part: Chapter 6

(2-bromophenyl)cyclopropylthioether (445)

To a solution of 2-bromobenzethiol (3.84 mmol, 1 equiv) in DMF (0.5 M) were added bromocyclopropane (1.3 equiv) and potassium carbonate (1.5 equiv). The mixture was heated at 120 °C during 24 h. After cooling to room temperature, water and ethyl acetate were added and the organic layer was then separated. The organic layer was washed with a saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and saturated brine, dried over MgSO_4 and then concentrated under reduced pressure. Purification on a column of silica gel with petroleum ether as eluent gave the desired product (722 mg, **82%**) as a colorless oil.

<i>Chemical formula</i>	$\text{C}_9\text{H}_9\text{BrS}$
<i>M (g/mol)</i>	229.14
<i>R_f</i>	0.9 (petroleum ether)
<i>¹H NMR</i> (300 MHz, CDCl_3)	δ : 7.54 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H, H_8), 7.49 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H, H_5), 7.30 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, H_7), 7.00 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, H_6), 2.13 (tt, $J = 7.4, 4.4$ Hz, 1H, H_1), 1.19-1.09 (m, 2H, H_2), 0.78-0.70 (m, 2H, H_2)
<i>¹³C NMR</i> (75 MHz, CDCl_3)	δ : 140.2 (C_3), 132.7 (C_5), 127.7 (C_7), 126.4 (C_8), 125.8 (C_6), 120.7 (C_4), 11.9 (C_1), 8.5 (C_2)
<i>IR (Neat, cm^{-1})</i>	3058, 3007, 1735, 1677, 1574, 1557, 1445, 1425, 1384, 1282, 1249, 1191, 1166, 1103, 1055, 1039, 1017
<i>HRMS (APPI⁺, m/z)</i>	$[\text{M}]^+$ calcd. for $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrS}$ 229.9587, found 229.9582

4H-thiochromene (446)

To a solution of (2-bromophenyl)cyclopropylthioether **445** (0.5 mmol, 1 equiv) in DMF (0.2 M), potassium carbonate (2 equiv) and phosphine $P(t\text{-Bu})_3\cdot\text{HBF}_4$ (10 mol%) were added. The resulting mixture was stirred at room temperature during 15 min and a catalytic amount of $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5 mol%) was added under an argon atmosphere. The mixture was stirred for 10 min at 180 °C under MW irradiation. After cooling to room temperature, water was added in order to dissolve inorganic salts and the aqueous layer was extracted three times with diethyl ether. The organic layers were combined, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification on a column of silica gel with petroleum ether as eluent gave the desired product **446** (36 mg, **49%**) as a colorless oil.

<i>Chemical formula</i>	$\text{C}_9\text{H}_8\text{S}$
<i>M (g/mol)</i>	148.22
<i>R_f</i>	0.95 (petroleum ether)
<i>¹H NMR</i> (400 MHz, acetone- <i>d</i> ⁶)	δ : 7.26-7.23 (m, 1H, H _{Ar}), 7.20-7.16 (m, 3H, H _{Ar}), 6.48 (dt, <i>J</i> = 8.9, 1.2 Hz, 1H, H ₁), 6.07 (dt, <i>J</i> = 8.9, 4.8 Hz, 1H, H ₂), 3.36 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.2 Hz, 1H, H ₃)
<i>¹³C NMR</i> (100 MHz, acetone- <i>d</i> ⁶)	δ : 133.5 (C ₅ or C ₆), 133.0 (C ₆ or C ₅), 129.6 (C _{Ar}), 127.5 (C _{Ar}), 127.3 (C _{Ar}), 127.1 (C _{Ar}), 123.3 (C ₁ or C ₂), 121.5 (C ₂ or C ₁), 32.0 (C ₃)
<i>IR (Neat, cm⁻¹)</i>	3061, 2923, 2852, 2809, 1725, 1610, 1586, 1566, 1467, 1442, 1421, 1376, 1320, 1285, 1257, 1198, 1157, 1126, 1066, 1038
<i>HRMS (APPI⁺, <i>m/z</i>)</i>	[M] ⁺ calcd. for $\text{C}_9\text{H}_8\text{S}$ 148.0347, found 148.0345

X-ray Crystallography Data

General Details

All the data collections were carried out by means of an Enraf–Nonius Kappa-CCD diffractometer using graphite-monochromated Mo- $K\alpha$ ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) radiation at ambient temperature. The determination of crystal class and unit cell parameters was carried out by the COLLECT program package²²¹ running the Denzo-HKL2000 program.²²² The raw frame data were integrated using Denzo and scaled and reduced merged after semi-empirical absorption correction using Scalepack²²² to yield the reflection data file. The structures were solved by Direct Methods with the SHELX-S97 structure solution program²²³ and refined with the SHELX-L2012 refinement package on F^2 anisotropically for all the non-hydrogen atoms by the full-matrix least-squares method. Thermal ellipsoid plots of the molecular structures were made using MERCURY.²²⁴ The ellipsoids enclose 50 % of the electronic density.

Crystallographic data (excluding structure factors) have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre.

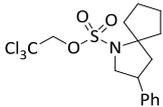
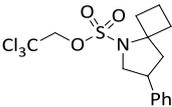
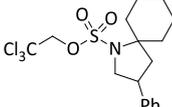
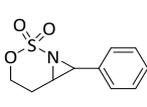
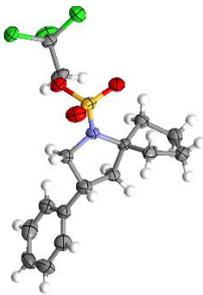
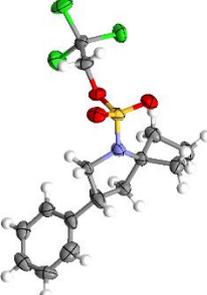
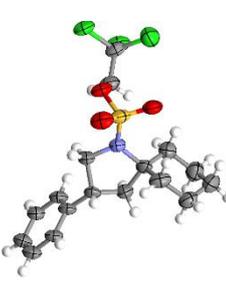
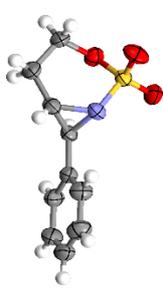
These data can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

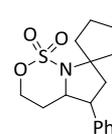
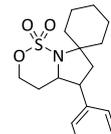
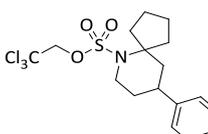
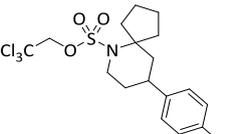
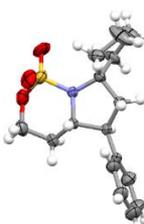
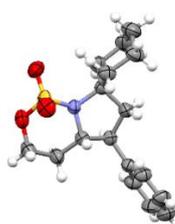
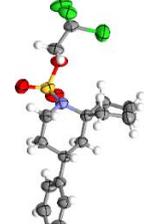
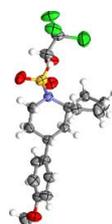
²²¹ Nonius (1999). COLLECT. Nonius BV, Delft, The Netherlands.

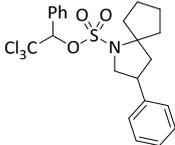
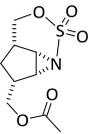
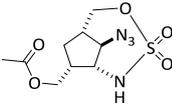
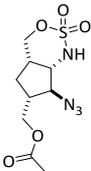
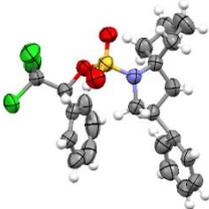
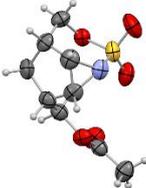
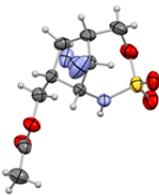
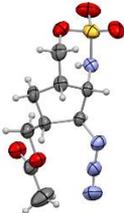
²²² Otwinowski, Z. & Minor, W. (1997). *Methods in Enzymology, Volume 276, Macromolecular Crystallography, part A*, edited by C.W. Carter, Jr. & R.M. Sweet, 307-326, New York: Academic Press.

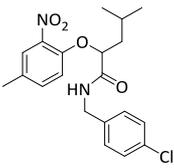
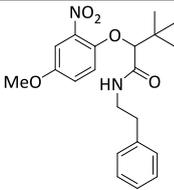
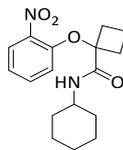
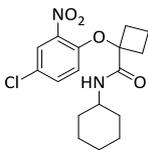
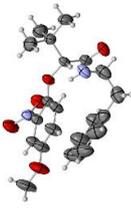
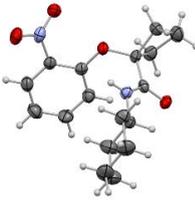
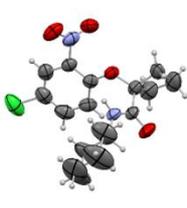
²²³ Sheldrick, G.M. (2008). *Acta Cryst.* A64, 112-122; Welter, R. (2006). *Acta Cryst.* A62, s252.

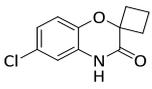
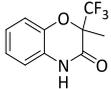
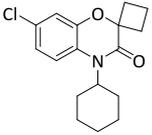
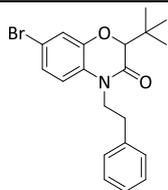
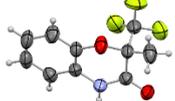
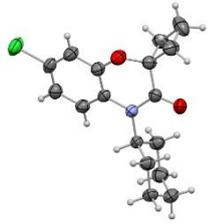
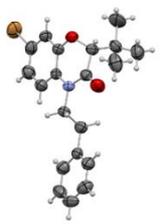
²²⁴ Macrae, C. F., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields, G. P., Taylor, R., Towler, M. & van de Streek, J. (2006). *J. Appl. Cryst.* 39, 453-457.

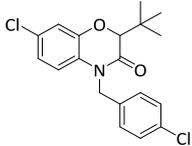
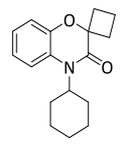
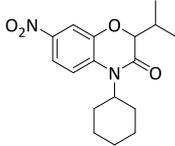
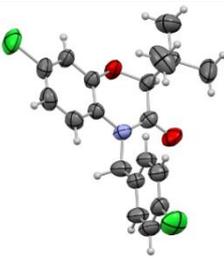
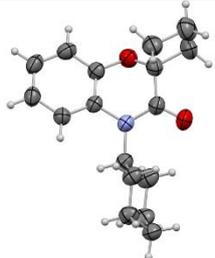
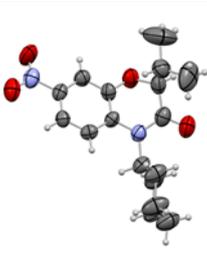
Identification code	53	61	62	90
Chemdraw Drawing				
View				
CCDC code	995901	995900	995902	995898
Empirical formula	C ₁₆ H ₂₀ Cl ₃ NO ₃ S	C ₁₅ H ₁₈ Cl ₃ NO ₃ S	C ₁₇ H ₂₂ Cl ₃ NO ₃ S	C ₁₀ H ₁₁ NO ₃ S
Formula weight	412.74	398.71	426.76	225.26
Temperature (K)	193(2) K	193(2) K	123(2) K	293(2)
Wavelength (Å)	1.54187 Å	1.54187	1.54187	0.71073
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic	Orthorhombic
space group	C 2/c	P 2 ₁	C 2	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
<i>a</i> (Å)	20.150(3)	11.7835(8)	20.259(3)	6.364(2)
<i>b</i> (Å)	5.8861(7)	11.5305(6)	5.923(1)	12.235(3)
<i>c</i> (Å)	30.578(4)	13.3166(9)	17.597(3)	13.112(3)
<i>a</i> (°)	90	90	90	90
<i>b</i> (°)	96.832(5)	102.697(7)	115.345(11)	90
<i>g</i> (°)	90	90	90	90
Volume (Å ³)	3600.9(8)	1765.1(2)	1908.3(7)	1020.9(5)
Z,	8,	4,	4,	4,
Calc. density (Mg/m ³)	1.523	1.500	1.485	1.465
Abs. coefficient (mm ⁻¹)	5.827	5.923	5.516	0.302
F(000)	1712	824	888	472
Crystal size (mm)	0.59 x 0.28 x 0.19	0.59 x 0.28 x 0.20	0.58 x 0.12 x 0.09	0.40 x 0.39 x 0.20
q range for data coll. (°)	4.42 to 68.39	3.402 to 68.157	6.53 to 62.96	3.526 to 27.449
Limiting indices	-21 ≤ h ≤ 23, -6 ≤ k ≤ 5, -35 ≤ l ≤ 36	-14 ≤ h ≤ 14, -13 ≤ k ≤ 13, -13 ≤ l ≤ 16	-17 ≤ h ≤ 23, -6 ≤ k ≤ 6, -20 ≤ l ≤ 20	-8 ≤ h ≤ 8, -15 ≤ k ≤ 15, -16 ≤ l ≤ 16
Reflections collected / unique	11389 / 3115 [R(int) = 0.0759]	16109 / 6097 [R(int) = 0.0782]	5106 / 2287 [R(int) = 0.10]	7469 / 2306 [R(int) = 0.000]
Completeness to q _{max} (%)		99.9	94.2	99.0
Absorption correction		Semi-empirical from equivalents		
Max. and min. transm.	0.331 and 0.106	0.31 and 0.16	1.00 and 0.23	0.94 and 0.82
Refinement method		Full-matrix least-squares on F ²		
Data / restr. / param.	3115 / 0 / 217	6097 / 25 / 416	2287 / 268 / 291	2303 / 11 / 146
Goodness-of-fit on F ²	1.068	1.080	1.146	1.034
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0662, wR2 = 0.1303	R1 = 0.0556, wR2 = 0.1449	R1 = 0.0884, wR2 = 0.2071	R1 = 0.0329, wR2 = 0.0755
R indices (all data)	R1 = 0.0885, wR2 = 0.1470	R1 = 0.0645, wR2 = 0.1621	R1 = 0.1104, wR2 = 0.2476	R1 = 0.0409, wR2 = 0.0804
Extinction coefficient	-	-	-	-
Flack parameter	-	0.30(3) Twin racemic	0.55(7) Twin racemic	-0.01(4)
Largest diff. peak and hole (e. Å ⁻³)	0.559 and -0.464	0.828 and -0.510	0.536 and -1.042	0.149 and -0.216

Identification code	92	93	100	101
Chemdraw Drawing				
Ortep view				
CCDC code	995904	995905	995906	995907
Empirical formula	C ₁₆ H ₂₁ NO ₃ S	C ₁₇ H ₂₃ NO ₃ S	C ₁₇ H ₂₂ Cl ₃ NO ₃ S	C ₁₈ H ₂₄ Cl ₃ NO ₄ S
Formula weight	307.40	321.42	426.77	456.79
Temperature (K)	193(2)	293(2)	293(2)	293(2)
Wavelength (Å)	1.54187	0.71073	0.71073	0.71073
Crystal system	Orthorhombic	Monoclinic	Triclinic	Triclinic
space group	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P 2 ₁	P -1	P -1
a (Å)	11.1849(2)	10.489(3)	6.010(2)	6.036 (1)
b (Å)	11.7522(2)	7.978(1)	10.244(3)	10.487(3)
c (Å)	47.233(3)	10.912(2)	16.192(4)	17.295(4)
a (°)	90	90	92.954(2)	92.01(2)
b (°)	90	115.008(5)	91.751(3)	92.12(3)
g (°)	90	90	102.466(3)	105.04(4)
Volume (Å ³)	6208.6(4)	827.5(3)	971.2(5)	1055.4(4)
Z,	16,	2,	2,	2
Calc. density (Mg/m ³)	1.315	1.290	1.459	1.437
Abs. coefficient (mm ⁻¹)	1.935	0.208	0.596	0.557
F(000)	2624	344	444	476
Crystal size (mm)	0.38 x 0.23 x 0.15	0.40 x 0.18 x 0.06	0.58 x 0.33 x 0.07	0.36 x 0.20 x 0.12
q range for data coll. (°)	6.63 to 65.49	3.281 to 25.436	3.34 to 24.71	2.38 to 26.42
Limiting indices	-13 ≤ h ≤ 7, -12 ≤ k ≤ 13, -41 ≤ l ≤ 54	-12 ≤ h ≤ 12, -9 ≤ k ≤ 9, -13 ≤ l ≤ 13	-6 ≤ h ≤ 6, -11 ≤ k ≤ 12, -19 ≤ l ≤ 15	-7 ≤ h ≤ 7, -12 ≤ k ≤ 13, -21 ≤ l ≤ 20
Reflections collected / unique	23261 / 9641 [R(int) = 0.0653]	9827 / 3000 [R(int) = 0.000]	7902 / 3117 [R(int) = 0.0316]	20120 / 4265 [R(int) = 0.0759]
Completeness to q _{max} (%)	95.3	99.6	94.4	98.0
Absorption correction		Semi-empirical from equivalents		
Max. and min. transm.	0.75 and 0.44	0.99 and 0.80	0.96 and 0.75	0.93 and 0.87
Refinement method		Full-matrix least-squares on F ²		
Data / restr. / param.	9641 / 6 / 757	2997 / 1 / 199	3117 / 0 / 226	4259 / 0 / 245
Goodness-of-fit on F ²	1.096	1.047	1.053	1.029
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0628, wR2 = 0.1531	R1 = 0.0409, wR2 = 0.0878	R1 = 0.0533, wR2 = 0.1249	R1 = 0.0629, wR2 = 0.1579
R indices (all data)	R1 = 0.0808, wR2 = 0.1785	R1 = 0.0605, wR2 = 0.0963	R1 = 0.0689, wR2 = 0.1362	R1 = 0.0879, wR2 = 0.1772
Extinction coefficient	-	-	-	-
Flack parameter	0.02(2)	0.01(5)	-	-
Largest diff. peak and hole (e. Å ⁻³)	0.438 and -0.519	0.150 and -0.218	0.549 and -0.455	0.636 and -0.550

Identification code	107	237	248	249
Chemdraw Drawing				
Ortep view				
CCDC code	995903	-	-	-
Empirical formula	C ₂₂ H ₂₄ Cl ₃ NO ₅ S	C ₉ H ₁₃ NO ₅ S	C ₉ H ₁₄ N ₄ O ₅ S	C ₉ H ₁₄ N ₄ O ₅ S
Formula weight	488.83	247.26	290.30	290.30
Temperature (K)	293(2)	293(2)	293(2)	293(2)
Wavelength (Å)	1.54187	0.71073	0.71073	0.71073
Crystal system	Orthorhombic	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic
space group	P b c a	P 2 ₁ /c	P 2 ₁ /c	P 2 ₁ /c
<i>a</i> (Å)	9.7460(4)	7.753 (2)	13.781(2)	10.340(3)
<i>b</i> (Å)	21.0340(8)	7.299(2)	6.682(1)	7.455(2)
<i>c</i> (Å)	22.8338(16)	20.811(6)	13.958(3)	18.335(5)
<i>a</i> (°)	90	90	90	90
<i>b</i> (°)	90	111.829(14)	101.204(4)	115.896(4)
<i>g</i> (°)	90	90	90	90
Volume (Å ³)	4680.9(4)	1093.2(5)	1260.8(4)	1271.4(6)
Z,	8,	4	4,	4,
Calc. density (Mg/m ³)	1.387	1.502	1.529	1.517
Abs. coefficient (mm ⁻¹)	4.575	0.302	0.281	0.278
F(000)	2032	520	608	608
Crystal size (mm)	0.46 x 0.22 x 0.13	0.49 x 0.35 x 0.20	0.60 x 0.50 x 0.25	0.59 x 0.20 x 0.20
q range for data coll. (°)	3.87 to 68.23	2.83 to 26.38	3.393 to 27.449	3.684 to 27.541
Limiting indices	-11 ≤ h ≤ 10, -20 ≤ k ≤ 25, -27 ≤ l ≤ 27	-8 ≤ h ≤ 9, -9 ≤ k ≤ 9, -26 ≤ l ≤ 25	-17 ≤ h ≤ 17, -8 ≤ k ≤ 7, -23 ≤ l ≤ 23	-13 ≤ h ≤ 13, -9 ≤ k ≤ 8, -23 ≤ l ≤ 23
Reflections collected / unique	21163 / 4170 [R(int) = 0.0461]	13811 / 2211 [R(int) = 0.0217]	4801 / 2813 [R(int) = 0.0207]	8122 / 2853 [R(int) = 0.0243]
Completeness to q _{max} (%)	97.3	98.5	97.2	98.1
Absorption correction		Semi-empirical from equivalents		
Max. and min. transm.	0.55 and 0.24	0.94 and 0.88	0.93 and 0.82	0.95 and 0.86
Refinement method		Full-matrix least-squares on F ²		
Data / restr. / param.	4170 / 198 / 335	2207 / 0 / 146	2813 / 15 / 177	2853 / 0 / 176
Goodness-of-fit on F ²	1.058	1.045	1.021	1.024
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0723, wR2 = 0.1351	R1 = 0.0404, wR2 = 0.1095	R1 = 0.0375, wR2 = 0.0976	R1 = 0.0443, wR2 = 0.1075
R indices (all data)	R1 = 0.1232, wR2 = 0.1621	R1 = 0.0492, wR2 = 0.1164	R1 = 0.0463, wR2 = 0.1043	R1 = 0.0707, wR2 = 0.1218
Extinction coefficient	-	-	0.035(11)	-
Flack parameter	-	-	-	-
Largest diff. peak and hole (e. Å ⁻³)	0.249 and -0.315	0.237 and -0.405	0.231 and -0.281	0.188 and -0.290

Identification code	280	282	297	299
Chemdraw Drawing				
Ortep view				
CCDC code	1054699	1054700	1054705	965234
Empirical formula	C ₂₀ H ₂₃ ClN ₂ O ₄	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₅	C ₁₈ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O ₄	C ₁₇ H ₂₁ ClN ₂ O ₄
Formula weight	390.85	386.44	403.29	352.81
Temperature (K)	293(2)	293(2)	193(2)	293(2)
Wavelength (Å)	0.71073	0.71073	1.54187	0.71073
Crystal system	Monoclinic	Triclinic	Orthorhombic	Monoclinic
space group	P2 ₁ /c	P-1	Pna2 ₁	P2 ₁ /c
<i>a</i> (Å)	11.668(2)	9.248(2)	10.3270(2)	11.688(1)
<i>b</i> (Å)	16.195(3)	10.596(2)	17.7467(12)	17.404(3)
<i>c</i> (Å)	10.603(2)	11.804(4)	10.7830(3)	9.965(2)
<i>a</i> (°)	90	91.001(2)	90	90
<i>b</i> (°)	103.476(4)	109.887(2)	90	113.76(5)
<i>g</i> (°)	90	103.196(4)	90	90
Volume (Å ³)	1948.4(6)	1053.3(5)	1976.20(15)	1855.2(8)
Z,	4,	2,	4,	4,
Calc. density (Mg/m ³)	1.332	1.218	1.355	1.263
Abs. coefficient (mm ⁻¹)	0.224	0.087	3.173	0.228
F(000)	824	412	848	744
Crystal size (mm)	0.45 x 0.31 x 0.15	0.52 x 0.40 x 0.18	0.38 x 0.31 x 0.20	0.53 x 0.36 x 0.14
q range for data coll. (°)	2.515 to 26.117	3.417 to 25.298	4.799 to 68.2	3.266 to 25.362
Limiting indices	-14 ≤ h ≤ 14, -18 ≤ k ≤ 20, -13 ≤ l ≤ 13	-11 ≤ h ≤ 11, -12 ≤ k ≤ 12, -14 ≤ l ≤ 14.	-12 ≤ h ≤ 6, -15 ≤ k ≤ 21, -10 ≤ l ≤ 11	-14 ≤ h ≤ 14, -20 ≤ k ≤ 19, -11 ≤ l ≤ 12
Reflections collected / unique	20616 / 3854 [R(int) = 0.0205]	17230 / 3778 [R(int) = 0.0172]	5719 / 2846 [R(int) = 0.0345]	22970 / 3381 [R(int) = 0.0219]
Completeness to q _{max} (%)	99.6	98.9	93.6	99.5
Absorption correction		Semi-empirical from equivalents		
Max. and min. transm.	0.97 and 0.88	0.98 and 0.94	0.53 and 0.37	0.96 and 0.88
Refinement method		Full-matrix least-squares on F ²		
Data / restr. / param.	3846 / 1 / 251	3767 / 0 / 261	2839 / 1 / 238	3381 / 21 / 231
Goodness-of-fit on F ²	1.037	1.043	1.072	1.037
Final R indices [I>2σ(I)]	R1 = 0.0431, wR2 = 0.1073	R1 = 0.0465, wR2 = 0.1201	R1 = 0.0357, wR2 = 0.0902	R1 = 0.0497, wR2 = 0.1335
R indices (all data)	R1 = 0.0656, wR2 = 0.1204	R1 = 0.0637, wR2 = 0.1331	R1 = 0.0397, wR2 = 0.0988	R1 = 0.0762, wR2 = 0.1527
Extinction coefficient	0.014(3)	0.092(13)	-	0.036(5)
Flack parameter	-	-	0.022(10)	-
Largest diff. peak and hole (e. Å ⁻³)	0.209 and -0.267	0.191 and -0.143	0.203 and -0.321	0.197 and -0.228

Identification code	369	370	377	395
Chemdraw Drawing				
Ortep view				
CCDC code	XISYOP	1054702	965235	965237
Empirical formula	C ₁₁ H ₁₀ ClNO ₂	C ₁₀ H ₈ F ₃ NO ₂	C ₁₇ H ₂₀ ClNO ₂	C ₂₀ H ₂₂ BrNO ₂
Formula weight	223.65	231.17	305.79	388.30
Temperature (K)	293(2)	293(2)	293(2)	293(2)
Wavelength (Å)	0.71073	0.71073	0.71073	0.71073
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic	Triclinic	Monoclinic
space group	C2/c	C2/c	P -1	P 2 ₁ /c
a (Å)	18.292(2)	20.936(2)	5.880(1)	7.217(1)
b (Å)	5.2510(10)	5.538(1)	9.120(2)	11.276(2)
c (Å)	21.525(3)	18.616(2)	14.895(2)	22.803(3)
a (°)	90	90	77.537(2)	90
b (°)	100.06(2)	112.33(2)	85.432(3)	92.725(3)
g (°)	90	90	77.725(3)	90
Volume (Å ³)	2035.7(5)	1996.5(5)	761.6(2)	1853.6(5)
Z,	8,			
Calc. density (Mg/m ³)	1.459	8, 1.538	2, 1.333	4, 1.391
Abs. coefficient (mm ⁻¹)	0.352	0.144	0.255	2.229
F(000)	928	944	324	800
Crystal size (mm)	0.580 x 0.280 x 0.180	0.59 x 0.56 x 0.37	0.560 x 0.360 x 0.100	0.51 x 0.28 x 0.24
q range for data coll. (°)	4.042 to 27.502	3.716 to 25.342	3.548 to 26.338	3.354 to 25.507
Limiting indices	-23 ≤ h ≤ 23, -6 ≤ k ≤ 6, -27 ≤ l ≤ 27	-24 ≤ h ≤ 24, -6 ≤ k ≤ 6, -22 ≤ l ≤ 22	-7 ≤ h ≤ 6, -11 ≤ k ≤ 11, -18 ≤ l ≤ 18	-8 ≤ h ≤ 8, -12 ≤ k ≤ 13, -27 ≤ l ≤ 27
Reflections collected / unique	8120 / 2263 [R(int) = 0.0298]	22412 / 1797 [R(int) = 0.0368]	6531 / 3038 [R(int) = 0.0237]	11449 / 3395 [R(int) = 0.0350]
Completeness to q _{max} (%)	97.0 %	98.3 %	97.9 %	98.7 %
Absorption correction		Semi-empirical from equivalents		
Max. and min. transm.	0.94 and 0.79	0.95 and 0.900	0.98 and 0.92	0.58 and 0.44
Refinement method		Full-matrix least-squares on F ²		
Data / restr. / param.	2261 / 1 / 140	1797 / 7 / 166	3035 / 0 / 190	3391 / 0 / 221
Goodness-of-fit on F ²	1.062	1.047	1.017	1.027
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0433, wR2 = 0.1110	R1 = 0.0514, wR2 = 0.1335	R1 = 0.0449, wR2 = 0.1098	R1 = 0.0473, wR2 = 0.1178
R indices (all data)	R1 = 0.0562, wR2 = 0.1202	R1 = 0.0786, wR2 = 0.1490	R1 = 0.0615, wR2 = 0.1217	R1 = 0.0770, wR2 = 0.1362
Extinction coefficient	0.020(4)	0.011(3)	-	0.014(2)
Flack parameter	-	-	-	-
Largest diff. peak and hole (e. Å ⁻³)	0.236 and -0.267	0.197 and -0.204	0.196 and -0.320	0.448 and -0.452

Identification code	403	404	409
Chemdraw Drawing			
Ortep view			
CCDC code	965236	1054703	1054704
Empirical formula	C ₁₇ H ₂₀ ClNO ₂	C ₁₇ H ₂₁ NO ₂	C ₁₇ H ₂₂ N ₃ O ₃
Formula weight	305.79	271.35	316.37
Temperature (K)	293(2)	293(2)	293(2)
Wavelength (Å)	0.71073	0.71073	1.54187
Crystal system	Triclinic	Orthorhombic	Monoclinic
space group	P -1	Pna2 ₁	C2/c
<i>a</i> (Å)	5.880(1)	12.696(2)	29.153(2)
<i>b</i> (Å)	9.120(2)	7.067(1)	9.0210(7)
<i>c</i> (Å)	14.895(2)	16.318(3)	12.7261(9)
<i>a</i> (°)	77.537(2)	90	90
<i>b</i> (°)	85.432(3)	90	93.001(7)
<i>g</i> (°)	77.725(3)	90	90
Volume (Å ³)	761.6(2)	1464.1(4)	3342.2(4)
<i>Z</i> ,	2,	4,	8,
Calc. density (Mg/m ³)	1.333	1.231	1.257
Abs. coefficient (mm ⁻¹)	0.255	0.080	0.712
F(000)	324	584	1352
Crystal size (mm)	0.56 x 0.36 x 0.10	0.58 x 0.56 x 0.50	0.31 x 0.20 x 0.08
q range for data coll. (°)	3.548 to 26.338	3.528 to 28.696	3.036 to 68.142
Limiting indices	-7 ≤ <i>h</i> ≤ 6, -11 ≤ <i>k</i> ≤ 11, -18 ≤ <i>l</i> ≤ 18	-16 ≤ <i>h</i> ≤ 17, -9 ≤ <i>k</i> ≤ 9, -22 ≤ <i>l</i> ≤ 21	-34 ≤ <i>h</i> ≤ 34, -6 ≤ <i>k</i> ≤ 10, -14 ≤ <i>l</i> ≤ 14
Reflections collected / unique	6531 / 3038 [R(int) = 0.0237]	15986 / 3451 [R(int) = 0.031]	6382 / 2934 [R(int) = 0.0409]
Completeness to <i>q</i> _{max} (%)	97.9	98.5	96.1
Absorption correction		Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transm.	0.98 and 0.92	0.96 and 0.91	0.94 and 0.76
Refinement method		Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²	
Data / restr. / param.	3035 / 0 / 190	3451 / 1 / 181	2929 / 0 / 210
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.017	1.071	1.017
Final R indices [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	R1 = 0.0449, wR2 = 0.1098	R1 = 0.0412, wR2 = 0.0960	R1 = 0.0662, wR2 = 0.1573
R indices (all data)	R1 = 0.0615, wR2 = 0.1217	R1 = 0.0526, wR2 = 0.1034	R1 = 0.1573, wR2 = 0.2285
Extinction coefficient	-	-	-
Flack parameter	-	0.032(480)	-
Largest diff. peak and hole (e. Å ⁻³)	0.196 and -0.320	0.114 and -0.118	0.227 and -0.249

RÉFÉRENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Sweeney, J. B. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 247-258; Watson, I. D. G.; Yu, L.; Yudin, A. K. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 194-206.
- [2] Gabriel, S. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, *21*, 1049-1057.
- [3] Halfen, J. A. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 657-669; Singh, G. S.; D'Hooghe, M.; De Kimpe, N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2080-2135; Sweeney, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 4911-4919; Pellissier, H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1509-1555; Karila, D.; Dodd, R. H. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 1507-1538.
- [4] Kwart, H.; Khan, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1951-1953.
- [5] Atkinson, R. S.; Rees, C. W. *Journal of the Chemical Society C: Organic* **1969**, 772-778.
- [6] Groves, J. T.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2073-2074.
- [7] Omura, K.; Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Chem. Commun.* **2004**, 2060-2061.
- [8] Jones, J. E.; Ruppel, J. V.; Gao, G.-Y.; Moore, T. M.; Zhang, X. P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7260-7265.
- [9] Jeong, J. U.; Tao, B.; Sagasser, I.; Henniges, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6844-6845.
- [10] Ando, T.; Minakata, S.; Ryu, I.; Komatsu, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 309-312.
- [11] Gao, G.-Y.; Harden, J. D.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3191-3193.
- [12] Dauban, P.; Dodd, R. H. *Synlett* **2003**, *2003*, 1571-1586.
- [13] Abramovitch, R. A.; Bailey, T. D.; Takaya, T.; Uma, V. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 340-345.
- [14] Yamada, Y.; Yamamoto, T.; Okawara, M. *Chem. Lett.* **1975**, *4*, 361-362.
- [15] Mansuy, D.; Mahy, J.-P.; Dureault, A.; Bedi, G.; Battioni, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1161-1163.
- [16] Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6744-6746; Evans, D. A.; Bilodeau, M. T.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2742-2753.
- [17] Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T.; Anderson, B. A.; Barnes, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328-5329.
- [18] Li, Z.; Conser, K. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5326-5327.
- [19] Müller, P.; Fruit, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2905-2920.
- [20] Müller, P.; Baud, C.; Jacquier, Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1543-1548.
- [21] Dauban, P.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2327-2329.
- [22] Dauban, P.; Sanière, L.; Tarrade, A.; Dodd, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7707-7708.
- [23] Duran, F.; Leman, L.; Ghini, A.; Burton, G.; Dauban, P.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2481-2483.
- [24] Guthikonda, K.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13672-13673; Guthikonda, K.; Wehn, P. M.; Caliendo, B. J.; Du Bois, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11331-11342.
- [25] Barrett, A. G. M.; Betts, M. J.; Fenwick, A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 169-175.
- [26] Di Chenna, P. H.; Robert-Peillard, F.; Dauban, P.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4503-4505.
- [27] Robert-Peillard, F.; Di Chenna, P. H.; Liang, C.; Lescot, C.; Collet, F.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1447-1457.
- [28] Li, Z.; Ding, X.; He, C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5876-5880; Li, Z.; He, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *19*, 4313-4322.
- [29] Xu, Q.; Appella, D. H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1497-1500.
- [30] Lebel, H.; Huard, K.; Lectard, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14198-14199.
- [31] Lebel, H.; Lectard, S.; Parmentier, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4797-4800.

- [32] Hu, X. E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701-2743; McCoull, W.; Davis, F. A. *Synthesis* **2000**, *2000*, 1347-1365.
- [33] Coldham, I.; Hufton, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765-2810; Pandey, G.; Banerjee, P.; Gadre, S. R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4484-4517.
- [34] Padwa, A.; Hamilton, L. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4363-4367.
- [35] Huisgen, R.; Scheer, W.; Szeimies, G.; Huber, H. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 397-404.
- [36] Heine, H. W.; Peavy, R. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 3123-3126.
- [37] Takano, S.; Iwabuchi, Y.; Ogasawara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5523-5524.
- [38] Cardoso, A. L.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 6479-6501; Dauban, P.; Malik, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9026-9029.
- [39] Hiyama, T.; Koide, H.; Fujita, S.; Nozaki, H. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 3137-3139.
- [40] Legters, J.; Willems, J. G. H.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1992**, *111*, 59-68.
- [41] Schneider, M.-R.; Mann, A.; Taddei, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8493-8496; Ungureanu, I.; Bologna, C.; Chayer, S.; Mann, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5315-5318; Ungureanu, I.; Klotz, P.; Mann, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4615-4617.
- [42] Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Pandey, S. K.; Srihari, P.; Prathap, I. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9089-9092.
- [43] Bergmeier, S. C.; Katz, S. J.; Huang, J.; McPherson, H.; Donoghue, P. J.; Reed, D. D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5011-5014; Krake, S. H.; Bergmeier, S. C. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7337-7360.
- [44] Yadav, V. K.; Sriramurthy, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16366-16367.
- [45] Yang, H.-T.; Xing, M.-L.; Zhu, Y.-F.; Sun, X.-Q.; Cheng, J.; Miao, C.-B.; Li, F.-B. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1487-1492.
- [46] Nakagawa, M.; Kawahara, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 953-955.
- [47] Wu, J.; Sun, X.; Xia, H.-G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1509-1512.
- [48] Wender, P. A.; Strand, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7528-7529.
- [49] Maeda, R.; Ishibashi, R.; Kamaishi, R.; Hirotaki, K.; Furuno, H.; Hanamoto, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6240-6243.
- [50] Prasad, B. A. B.; Pandey, G.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1137-1141; Gandhi, S.; Bisai, A.; Prasad, B. A. B.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2133-2142.
- [51] Fan, J.; Gao, L.; Wang, Z. *Chem. Commun.* **2009**, 5021-5023.
- [52] Ozawa, T.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. *Synlett* **2013**, *24*, 2763-2767.
- [53] Zhao, Y.; Yu, S.; Sun, W.; Liu, L.; Lu, J.; McEachern, D.; Shargary, S.; Bernard, D.; Li, X.; Zhao, T.; Zou, P.; Sun, D.; Wang, S. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 5553-5561.
- [54] Ma, A.-J.; Tu, Y.-Q.; Peng, J.-B.; Dou, Q.-Y.; Hou, S.-H.; Zhang, F.-M.; Wang, S.-H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3604-3607.
- [55] Dake, G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3467-3492; Sinibaldi, M.-E.; Canet, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 4391-4399; Rios, R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1060-1074; Hirschhäuser, C.; Parker, J. S.; Perry, M. W. D.; Haddow, M. F.; Gallagher, T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4846-4849; Franz, A. K.; Hanhan, N. V.; Ball-Jones, N. R. *ACS Catalysis* **2013**, *3*, 540-553; Kumar, S.; Thornton, P. D.; Painter, T. O.; Jain, P.; Downard, J.; Douglas, J. T.; Santini, C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6529-6539; Wang, S.-G.; Zhang, W.; You, S.-L. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1488-1491; Perry, M. A.; Hill, R. R.; Rychnovsky, S. D. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2226-2229; Wang, Z. J.; Spiccia, N. D.; Gartshore, C. J.;

- Illesinghe, J.; Jackson, W. R.; Robinson, A. J. *Synthesis* **2013**, *45*, 3118-3124; Undheim, K. *Synthesis* **2014**, *46*, 1957-2006.
- [56] Saltzman, H.; Sharefkin, J. G. *Org. Synth.* **1963**, *43*, 60.
- [57] Ungureanu, I.; Klotz, P.; Schoenfelder, A.; Mann, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6087-6091.
- [58] Ungureanu, I. La réactivité des aziridines et azétidines revisitée. Université Strasbourg I - Louis Pasteur, **2000**.
- [59] Branchadell, V.; Sbai, A.; Oliva, A. *The Journal of Physical Chemistry* **1995**, *99*, 6472-6476.
- [60] Kemnitz, E.; Rüdiger, S., Functionalized Inorganic Fluorides. John Wiley & Sons: **2010**, 72.
- [61] Bhuyan, B. K.; Dietz, A.; Smith, C. G. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1962**, 184-190; Argoudelis, A. D.; Jahnke, H. K.; Fox, J. A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1962**, 191-197.
- [62] Wiley, P. F.; Jahnke, H. K.; MacKellar, F. A.; Kelly, R. B.; Argoudelis, A. D. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1420-1425.
- [63] Duchamp, D. J. *Am. Crystal. Assoc. Meeting* **1972**, *April*, 23.
- [64] Weller, D. D.; Haber, A.; Rinehart, K. L. J. *J. Antibiot.* **1978**, *31*, 997-1006.
- [65] Kurteva, V. B.; Afonso, C. A. M. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6809-6857.
- [66] Flatt, P. M.; Mahmud, T. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 358-392; Berecibar, A.; Grandjean, C.; Siriwardena, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 779-844.
- [67] Kondo, S.; Masaji, S.; Masaji, S.; Kimio, S.; Takeshi, H. *J. Antibiot. Ser. A* **1964**, *17*, 266; Kondo, S.; Shimura, M.; Masaji, S.; Kimio, S.; Takeshi, H. *J. Antibiot. Ser. A* **1964**, *17*, 230-233.
- [68] Hurley, T. R.; A., S. T.; Wilton, J. H.; Bunge, R. H.; Hokanson, G. C.; French, J. C. *J. Antibiot.* **1986**, *39* 1086-1091; Dobashi, K.; Isshiki, K.; Sawa, T.; Obata, T.; Hamada, M.; Naganawa, H.; Takita, T.; Takeuchi, T.; Umezawa, H.; Bei, H.; Zhu, B.; Tong, C.; W., X. *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1779-1783.
- [69] Rinehart, K. L.; Weller, D. D.; Pearce, C. J. *J. Nat. Prod.* **1980**, *43*, 1-20.
- [70] Iwatsuki, M.; Nishihara-Tsukashima, A.; Ishiyama, A.; Namatame, M.; Watanabe, Y.; Handasah, S.; Pranamuda, H.; Marwoto, B.; Matsumoto, A.; Takahashi, Y.; Ootoguro, K.; Omura, S. *J. Antibiot.* **2012**, *65*, 169-171.
- [71] Ito, T.; Roongsawang, N.; Shirasaka, N.; Lu, W.; Flatt, P. M.; Kasanah, N.; Miranda, C.; Mahmud, T. *ChemBioChem* **2009**, *10*, 2253-2265; Lu, W.; Roongsawang, N.; Mahmud, T. *Chem. Biol.* **2011**, *18*, 425-431.
- [72] Ootoguro, K.; Iwatsuki, M.; Ishiyama, A.; Namatame, M.; Nishihara-Tsukashima, A.; Shibahara, S.; Kondo, S.; Yamada, H.; Omura, S. *J. Antibiot.* **2010**, *63*, 381-384.
- [73] Goldberg, I. H.; Friedman, P. A. *Pure Appl. Chem.* **1971**, *28*, 499-524; Tejedor, F.; Amils, R.; Ballesta, J. P. G. *Biochemistry* **1987**, *26*, 652-656.
- [74] Woodcock, J.; Moazed, D.; Cannon, M.; Davies, J.; Noller, H.-F. *EMBO J.* **1991**, *10*, 3099-3103.
- [75] Mankin, A. S. *J. Mol. Biol.* **1997**, *274*, 8-15.
- [76] Wimberly, B. T.; Brodersen, D. E.; Clemons, W. M.; Morgan-Warren, R. J.; Carter, A. P.; Vonnrhein, C.; Hartsch, T.; Ramakrishnan, V. *Nature* **2000**, *407*, 327-339; Poehlsgaard, J.; Douthwaite, S. *Nat. Rev. Microbiol.* **2005**, *3*, 870-881.
- [77] Carter, A. P.; Clemons, W. M.; Brodersen, D. E.; Morgan-Warren, R. J.; Wimberly, B. T.; Ramakrishnan, V. *Nature* **2000**, *407*, 340-348.
- [78] Brodersen, D. E.; Clemons Jr, W. M.; Carter, A. P.; Morgan-Warren, R. J.; Wimberly, B. T.; Ramakrishnan, V. *Cell* **2000**, *103*, 1143-1154.

- [79] Dinos, G.; Wilson, D. N.; Teraoka, Y.; Szaflarski, W.; Fucini, P.; Kalpaxis, D.; Nierhaus, K. H. *Mol. Cell* **2004**, *13*, 113-124.
- [80] Bhuyan, B. K. *Appl. Microbiol.* **1962**, *10*, 302-304.
- [81] Weller, D. D.; Rinehart, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6757-6760; Rinehart, K. L.; Potgieter, M.; Delaware, D. L.; Seto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2099-2101.
- [82] Kudo, F.; Kasama, Y.; Hirayama, T.; Eguchi, T. *J. Antibiot.* **2007**, *60*, 492-503.
- [83] Tsujimoto, T.; Nishikawa, T.; Urabe, D.; Isobe, M. *Synlett* **2005**, *2005*, 433-436.
- [84] Knapp, S.; Yu, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1359-1362.
- [85] Malinowski, J. T.; McCarver, S. J.; Johnson, J. S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2878-2881.
- [86] Haussener, T. J.; Looper, R. E. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3632-3635.
- [87] Matsumoto, N.; Tsujimoto, T.; Nakazaki, A.; Isobe, M.; Nishikawa, T. *RSC Advances* **2012**, *2*, 9448-9462.
- [88] Hanessian, S.; Vakiti, R. R.; Dorich, S.; Banerjee, S.; Lecomte, F.; DelValle, J. R.; Zhang, J.; Deschênes-Simard, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3497-3500; Hanessian, S.; Vakiti, R. R.; Dorich, S.; Banerjee, S.; Deschênes-Simard, B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9458-9472.
- [89] Malinowski, J. T.; Sharpe, R. J.; Johnson, J. S. *Science* **2013**, *340*, 180-182; Sharpe, R. J.; Malinowski, J. T.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17990-17998; Kisunzu, J. K.; Sarpong, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10694-10696.
- [90] Adams, E. S.; Rinehart, K. L. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 1456-1465.
- [91] Tourigny, D. S.; Fernández, I. S.; Kelley, A. C.; Vakiti, R. R.; Chattopadhyay, A. K.; Dorich, S.; Hanessian, S.; Ramakrishnan, V. *J. Mol. Biol.* **2013**, *425*, 3907-3910.
- [92] Almabruk, K. H.; Lu, W.; Li, Y.; Abugreen, M.; Kelly, J. X.; Mahmud, T. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1678-1681.
- [93] Hanessian, S.; Vakiti, R. R.; Chattopadhyay, A. K.; Dorich, S.; Lavallée, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 1775-1786.
- [94] Takahashi, K.; Yamaguchi, D.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1644-1647.
- [95] Wehn, P. M.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3802-3805.
- [96] Cook, M. J.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9302-9303.
- [97] Yang, D.; Zhang, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4814-4818.
- [98] Göksu, S.; Altundaş, R.; Sütbeyaz, Y. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1615-1621.
- [99] Mekrami, M.; Sicsic, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 431-436.
- [100] Okada, M.; Iwashita, S.; Koizumi, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7047-7051.
- [101] Malik, G.; Estéoule, A.; Retailleau, P.; Dauban, P. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7438-7448; Valle, M. S.; Saraiva, M. F.; Retailleau, P.; de Almeida, M. V.; Dodd, R. H. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5592-5599.
- [102] Passerini, M.; Simone, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126-129; Passerini, M. R., *Gazz. Chim. Ital.* **1931**, *61*, 964-969; Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1922**, *52*, 432-435; Banfi, L.; Riva, R., The Passerini Reaction. John Wiley & Sons, Inc.: **2005**, Vol. 65, 1-140.
- [103] Ugi, I.; Meyr, R. *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 702-703.
- [104] Weber, W. P.; Gokel, G. W.; Ugi, I. K. *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 587-587; George W. Gokel; Ronald P. Widera; Weber, W. P. *Org. Synth.* **1976**, *55*, 96.
- [105] Ugi, I. M., R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 373-388.
- [106] Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267-268.

- [107] Baker, R. H.; Stanonis, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 699-702.
- [108] *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, *3*, 644-657; Hagedorn, I.; Eholzer, U. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 936-940; Kagen, H.; Lillien, I. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3728-3731; Saegusa, T.; Taka-ishi, N.; Fujii, H. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 3795-3798; Seebach, D.; Adam, G.; Gees, T.; Schiess, M.; Weigand, W. *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 507-517; Carofiglio, T.; Cozzi, P. G.; Floriani, C.; Chiesi-Villa, A.; Rizzoli, C. *Organometallics* **1993**, *12*, 2726-2736.
- [109] Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, *1*, 8-21.
- [110] Ugi, I.; Meyr, R. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2229-2233.
- [111] Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210.
- [112] Maeda, S.; Komagawa, S.; Uchiyama, M.; Morokuma, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 644-649.
- [113] Owens, T. D.; Araldi, G.-L.; Nutt, R. F.; Semple, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6271-6274.
- [114] Denmark, S. E.; Fan, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7825-7827; Denmark, S. E.; Fan, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9667-9676; Kusebauch, U.; Beck, B.; Messer, K.; Herdtweck, E.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4021-4024; Andreana, P. R.; Liu, C. C.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4231-4233; Wang, S.-X.; Wang, M.-X.; Wang, D.-X.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 388-391.
- [115] Warren, L. A.; Smiles, S. *J. Chem. Soc.* **1930**, 956-963.
- [116] Levy, A. A.; Rains, H. C.; Smiles, S. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1931**, 3264-3269; Evans, W. J.; Smiles, S. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1935**, 1263-1265.
- [117] Warren, L. A.; Smiles, S. *J. Chem. Soc.* **1930**, 1327-1331.
- [118] Burnett, J. F.; Zahler, R. E. *Chem. Rev.* **1951**, *49*, 273-412.
- [119] Wang, H.-Y.; Liao, Y.-X.; Guo, Y.-L.; Tang, Q.-H.; Lu, L. *Synlett* **2005**, *2005*, 1239-1242.
- [120] El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7961-7964; El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 7749-7762.
- [121] Chéron, N.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14929-14934.
- [122] El Kaim, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5021-5023; El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Oble, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4169-4180; Gizolme, M. Réactions multicomposants et isonitriles. Ecole Polytechnique, Palaiseau, **2007**, 151-174.
- [123] Dai, W.-M.; Li, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12866-12876.
- [124] Koszelewski, D.; Szymanski, W.; Krysiak, J.; Ostaszewski, R. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 1120-1127; Bousquet, T.; Jida, M.; Soueidan, M.; Deprez-Poulain, R.; Agbossou-Niedercorn, F.; Pelinski, L. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 306-308; Cui, C.; Zhu, C.; Du, X.-J.; Wang, Z.-P.; Li, Z.-M.; Zhao, W.-G. *Green Chem.* **2012**, *14*, 3157-3163.
- [125] Gierl, A.; Frey, M. *Planta* **2001**, *213*, 493-498.
- [126] Zidar, N.; Kikelj, D. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5756-5761.
- [127] Aibibuli, Z.; Wang, Y.; Tu, H.; Huang, X.; Zhang, A. *Molecules* **2012**, *17*, 3181-3201.
- [128] Kopelman, P.; Bryson, A.; Hickling, R.; Rissanen, A.; Rossner, S.; Toubro, S.; Valensi, P. *Int J Obes* **2006**, *31*, 494-499; Yamada, Y.; Kato, T.; Ogino, H.; Ashina, S.; Kato, K. *Horm. Metab. Res.* **2008**, *40*, 539-543.
- [129] Chaput, J.-P.; St-Pierre, S.; Tremblay, A. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 3-10.
- [130] Sicker, D.; Schulz, M. *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2002**, *Volume 27, Part H*, 185-232; Macias, F. A.; Marin, D.; Oliveros-Bastidas, A.; Molinillo, J. M. G. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 478-489.

- [131] Frey, M.; Chomet, P.; Glawischnig, E.; Stettner, C.; Grün, S.; Winklmaier, A.; Eisenreich, W.; Bacher, A.; Meeley, R. B.; Briggs, S. P.; Simcox, K.; Gierl, A. *Science* **1997**, *277*, 696-699; Tays, K.; Atkinson, J. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 903-912.
- [132] Glauser, G.; Marti, G.; Villard, N.; Doyen, G. A.; Wolfender, J.-L.; Turlings, T. C. J.; Erb, M. *Plant J.* **2011**, *68*, 901-911.
- [133] Wolf, R. B.; Spencer, G. F.; Plattner, R. D. *J. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 59-63.
- [134] Nagano, E.; Haga, T.; Sato, R.; Morita, K. Tetrahydrophtalimides and their herbicidal use. US Patent 4640707, **1987**; Schirmer, U.; Jeschke, P.; Witschel, M., *Modern Crop Protection Compounds : Herbicides*. John Wiley & Sons **2012**; vol. 1, 178-181.
- [135] Duke, S. O.; Lydon, J.; Becerril, J. M.; Sherman, T. D.; P. Lehnen, L.; MatsumotoSource, H. *Weed Sci.* **1991**, *39*, 465-473.
- [136] Huang, M.-Z.; Luo, F.-X.; Mo, H.-B.; Ren, Y.-G.; Wang, X.-G.; Ou, X.-M.; Lei, M.-X.; Liu, A.-P.; Huang, L.; Xu, M.-C. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 9585-9592; Huang, M.-z.; Huang, K.-l.; Ren, Y.-g.; Lei, M.-x.; Huang, L.; Hou, Z.-k.; Liu, A.-p.; Ou, X.-m. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 7908-7914.
- [137] Gagliardo, R.; Chilton, W. *J. Chem. Ecol.* **1992**, *18*, 1683-1691; Macías, F. A.; Chinchilla, N.; Varela, R. M.; Oliveros-Bastidas, A.; Marín, D.; Molinillo, J. M. G. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 4373-4380; Macías, F. A.; Marín, D.; Oliveros-Bastidas, A.; Castellano, D.; Simonet, A. M.; Molinillo, J. M. G. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 538-548.
- [138] Macías, F. A.; De Siqueira, J. M.; Chinchilla, N.; Marín, D.; Varela, R. M.; Molinillo, J. M. G. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 9843-9851; Macías, F. A.; Marín, D.; Oliveros-Bastidas, A.; Chinchilla, D.; Simonet, A. M.; Molinillo, J. M. G. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 991-1000; Macías, F. A.; Marín, D.; Oliveros-Bastidas, A.; Molinillo, J. M. G. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 9357-9365.
- [139] Macías, F.; Oliveros-Bastidas, A.; Marín, D.; Carrera, C.; Chinchilla, N.; Molinillo, J. G. *Phytochem Rev* **2008**, *7*, 179-194.
- [140] Frechette, R.; Beach M. 2-Substituted amino and thio alkyl benzoxazine antimicrobial agents. WO9728167A, **1997**; Frechette, R.; Weidner-Wells, M. A. Benzoxazine antimicrobial agents. WO9717333A1, **1997**.
- [141] Bertani, B.; Borriello, M.; Bozzoli, A.; Bromidge, S. M.; Granci, E.; Leslie, C.; Serafinowska, H.; Stasi, L.; Vong, A.; Zucchelli, V. Benzoxazinone derivatives, preparation thereof and uses in the treatment of CNS and other disorders. WO2004046124A1, **2004**.
- [142] Burris, T. P.; Rybczynski, P. J. Novel benzoxazinones as peroxisome proliferator activated receptor gamma modulators and methods of treatment. WO0187860A2, **2001**; Burris, T. P.; Demarest, K. T.; Combs, D. W.; Rybczynski, P. J.; Turchi, I. J. Methods of treatment using benzoxazinones as peroxisome proliferator activated receptor gamma modulators. WO0187861A2, **2001**; Burris, T. P.; Combs, D. W.; Rybczynski, P. J. biologically active 4H-benzo[1,4]oxazin-3-ones. WO0187862A2, **2001**; Burris, T. P.; Combs, D. W.; Rybczynski, P. J.; Dudash, J. J.-R. Biologically active 4H-benzo [1,4] oxazin-3-ones. **2003**.
- [143] Rajitha, C.; Dubey, P. K.; Sunku, V.; Javier Piedrafita, F.; Veeramaneni, V. R.; Pal, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4887-4896.

- [144] Hasui, T.; Matsunaga, N.; Ora, T.; Ohyabu, N.; Nishigaki, N.; Imura, Y.; Igata, Y.; Matsui, H.; Motoyaji, T.; Tanaka, T.; Habuka, N.; Sogabe, S.; Ono, M.; Siedem, C. S.; Tang, T. P.; Gauthier, C.; De Meese, L. A.; Boyd, S. A.; Fukumoto, S. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 8616-8631.
- [145] Hasui, T.; Ohra, T.; Ohyabu, N.; Asano, K.; Matsui, H.; Mizukami, A.; Habuka, N.; Sogabe, S.; Endo, S.; Siedem, C. S.; Tang, T. P.; Gauthier, C.; De Meese, L. A.; Boyd, S. A.; Fukumoto, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 5983-5994.
- [146] Smid, P.; Coolen, H. K. A. C.; Keizer, H. G.; van Hes, R.; de Moes, J.-P.; den Hartog, A. P.; Stork, B.; Plekkenpol, R. H.; Niemann, L. C.; Stroomer, C. N. J.; Tulp, M. T. M.; van Stuivenberg, H. H.; McCreary, A. C.; Hesselink, M. B.; Herremans, A. H. J.; Kruse, C. G. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6855-6869; Lange, J. H. M.; Reinders, J.-H.; Tolboom, J. T. B. M.; Glennon, J. C.; Coolen, H. K. A. C.; Kruse, C. G. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5103-5108; Deshmukh, S. S.; Ali, K.; Diorio, C. R.; Dulin, W.; Ehrnsperger, E. C.; Fawzi, M. B.; Sahah, S. M. Salicylate and gentisate salts of a piperazine compound. WO2007033192A1, **2007**.
- [147] Anderluh, M.; Cesar, J.; Štefanič, P.; Kikelj, D.; Janeš, D.; Murn, J.; Nadrah, K.; Tominc, M.; Addicks, E.; Giannis, A.; Stegnar, M.; Dolenc, M. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 25-49; Ilaš, J.; Jakopin, Ž.; Borštnar, T.; Stegnar, M.; Kikelj, D. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5617-5629; Štefanič Anderluh, P.; Anderluh, M.; Ilaš, J.; Mravljak, J.; Sollner Dolenc, M.; Stegnar, M.; Kikelj, D. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3110-3113; Tian, X.; Wang, L.-Y.; Xia, S.; Li, Z.-B.; Liu, X.-H.; Yuan, Y.; Fang, L.; Zuo, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 204-206.
- [148] Xia, S.; Liu, J.-Q.; Wang, X.-H.; Tian, Y.; Wang, Y.; Wang, J.-H.; Fang, L.; Zuo, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 1479-1483.
- [149] Ilaš, J.; Anderluh, P. Š.; Dolenc, M. S.; Kikelj, D. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7325-7348; Achari, B.; Mandal, S. B.; Dutta, P. K.; Chowdhury, C. *Synlett* **2004**, 2449-2467.
- [150] Fritzsche, P. *Journal fuer Praktische Chemie* **1879**, *20*, 283.
- [151] Thate, A. *Journal fuer Praktische Chemie* **1884**, *29*, 178.
- [152] Özden, S.; Murat Öztürk, A.; Göker, H.; Altanlar, N. *Il Farmaco* **2000**, *55*, 715-718.
- [153] Lee, C. L.; Chan, K. P.; Lam, Y.; Lee, S. Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1167-1169.
- [154] Ramesh, C.; Raju, B. R.; Kavala, V.; Kuo, C.-W.; Yao, C.-F. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1187-1192.
- [155] Aschan, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 1523-1524.
- [156] Huang, X.; Chan, C.-C. *Synthesis* **1984**, *1984*, 851-852.
- [157] Caliendo, G.; Perissutti, E.; Santagada, V.; Fiorino, F.; Severino, B.; Cirillo, D.; d'Emmanuele di Villa Bianca, R.; Lippolis, L.; Pinto, A.; Sorrentino, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 815-826.
- [158] Dai, W.-M.; Wang, X.; Ma, C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6879-6885.
- [159] Feng, G.; Wu, J.; Dai, W.-M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4635-4642; Wu, J.; Nie, L.; Luo, J.; Dai, W.-M. *Synlett* **2007**, *2007*, 2728-2732.
- [160] Xing, X.; Wu, J.; Feng, G.; Dai, W.-M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6774-6781.
- [161] Banfi, L.; Basso, A.; Giardini, L.; Riva, R.; Rocca, V.; Guanti, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 100-109.
- [162] Zuo, H.; Meng, L.; Ghate, M.; Hwang, K.-H.; Kweon Cho, Y.; Chandrasekhar, S.; Raji Reddy, C.; Shin, D.-S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3827-3830.
- [163] Feng, E.; Huang, H.; Zhou, Y.; Ye, D.; Jiang, H.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2846-2849.
- [164] Feng, G.; Yin, F.; Chen, F.; Song, Q.; Qi, C. *Synlett* **2012**, *2012*, 601-606; Feng, G.; Wang, S.; Li, W.; Chen, F.; Qi, C. *Synthesis* **2013**, *45*, 2711-2718.

- [165] Ylijoki, K. E. O.; Kundig, E. P. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10608-10610.
- [166] Etsuko, M.; Takeshi, S.; Kikugawa, Y. *Heterocycles* **2003**, *59*, 149-160; Kikugawa, Y.; Nagashima, A.; Sakamoto, T.; Miyazawa, E.; Shiiya, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6739-6744.
- [167] Oble, J.; El Kaïm, L.; Gizzi, M.; Grimaud, L. *Heterocycles* **2007**, *73*, 503-517.
- [168] Nguyen, N. H.; Cougnon, C.; Gohier, F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3955-3957.
- [169] Sun, H.; Li, J.; Zhang, D.; Ma, C.; Liu, C. *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, *21*, 215-218.
- [170] Brennführer, A.; Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4114-4133; Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176-4211.
- [171] Yamamoto, Y.; Yamazaki, H. *Inorg. Chem.* **1974**, *13*, 438-443; Owen, G. R.; Vilar, R.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Organometallics* **2002**, *21*, 4799-4807.
- [172] Kosugi, M.; Ogata, T.; Tamura, H.; Sano, H.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1986**, *15*, 1197-1200.
- [173] Ishiyama, T.; Oh-e, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4465-4468.
- [174] Saluste, C. G.; Whitby, R. J.; Furber, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4156-4158.
- [175] Kamijo, S.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11940-11945.
- [176] Chakrabarty, S.; Choudhary, S.; Doshi, A.; Liu, F.-Q.; Mohan, R.; Ravindra, M. P.; Shah, D.; Yang, X.; Fleming, F. F. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2135-2196; Vlaar, T.; Orru, R. V. A.; Maes, B. U. W.; Ruijter, E. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10469-10475; Lang, S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4867-4880; Qiu, G.; Ding, Q.; Wu, J. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5257-5269.
- [177] Van Baelen, G.; Kuijter, S.; Rýček, L.; Sergejev, S.; Janssen, E.; de Kanter, F. J. J.; Maes, B. U. W.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 15039-15044.
- [178] Bochatay, V. N.; Boissarie, P. J.; Murphy, J. A.; Suckling, C. J.; Lang, S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1471-1477.
- [179] Jiang, H.; Liu, B.; Li, Y.; Wang, A.; Huang, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1028-1031.
- [180] Basavanag, U. M. V.; Dos Santos, A.; El Kaïm, L.; Gámez-Montaña, R.; Grimaud, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7194-7197.
- [181] Josien, H.; Ko, S.-B.; Bom, D.; Curran, D. P. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 67-83.
- [182] Curran, D. P.; Du, W. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3215-3218.
- [183] Fitton, P.; Rick, E. A. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *28*, 287-291.
- [184] Pilon, M. C.; Grushin, V. V. *Organometallics* **1998**, *17*, 1774-1781.
- [185] Michelin, R. A.; Facchin, G.; Uguagliati, P. *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 961-969; Kinzhalov, M. A.; Luzyanin, K. V.; Boyarskiy, V. P.; Haukka, M.; Kukushkin, V. Y. *Russ. Chem. Bull.* **2013**, *62*, 758-766; Kritchenkov, A. S.; Luzyanin, K. V.; Bokach, N. A.; Kuznetsov, M. L.; Gurzhiy, V. V.; Kukushkin, V. Y. *Organometallics* **2013**, *32*, 1979-1987.
- [186] Bertani, R.; Mozzon, M.; Michelin, R. A. *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 2809-2815.
- [187] Fischer, E. O.; Werner, H. *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 703-708.
- [188] Labios, L. A.; Millard, M. D.; Rheingold, A. L.; Figueroa, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11318-11319; Francis, C. G.; Khan, S. I.; Morton, P. R. *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 3680-3681.
- [189] Curran, D. P.; Du, W. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3215-3218.
- [190] Amatore, C.; Bensalem, S.; Ghalem, S.; Jutand, A.; Medjour, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 366-371.
- [191] Otsuka, S.; Nakamura, A.; Tatsuno, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6994-6999.

- [192] O'Sullivan, R. D.; Parkins, A. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1165-1166.
- [193] Beck, W.; Burger, K.; Fehlhammer, W. P. *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 1816-1825; Fehlhammer, W. P.; Bartel, K.; Plaia, U.; Völkl, A.; Liu, A. T. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 2235-2254; Fehlhammer, W. P.; Bartel, K.; Weinberger, B.; Plaia, U. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 2220-2234; Fehlhammer, W. P.; Völkl, A.; Plaia, U.; Beck, G. *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 2031-2040; Fehlhammer, W. P.; Rieger, D.; Lotz, S.; Kernbach, U.; Fuchs, J. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 2243-2246.
- [194] Grüber, R.; Fleurat-Lessard, P. *Organometallics* **2014**, *33*, 1996-2003.
- [195] El Kaim, L.; Gizzi, M.; Grimaud, L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3417-3419.
- [196] Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3117-3179.
- [197] Nakamura, E.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7360-7362; Aoki, S.; Fujimura, T.; Nakamura, E.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3296-3298.
- [198] Nithiy, N.; Orellana, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5854-5857.
- [199] Larquetoux, L.; Kowalska, Justyna A.; Six, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 3517-3525; Larquetoux, L.; Ouhamou, N.; Chiaroni, A.; Six, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 4654-4662.
- [200] Rousseaux, S.; Liegault, B.; Fagnou, K. *Chemical Science* **2012**, *3*, 244-248.
- [201] Dos Santos, A.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Ramozzi, R. *Synlett* **2012**, *23*, 438-442.
- [202] Amatore, C.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Jutand, A.; Meignié, A.; Romanov, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 4709-4713.
- [203] Ladd, C. L.; Roman, D. S.; Charette, A. B. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4479-4487.
- [204] Schmidt, C. D.; Kaschel, J.; Schneider, T. F.; Kratzert, D.; Stalke, D.; Werz, D. B. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6098-6101.
- [205] de Nanteuil, F.; De Simone, F.; Frei, R.; Benfatti, F.; Serrano, E.; Waser, J. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10912-10928.
- [206] Amino, N.; Hayakawa, M.; Kanai, A.; Kido, Y.; Maki, K.; Nigawara, T.; Okumura, M., Dérivé de phénylacétamide. Google Patents: 2010.
- [207] Parham, W. E.; Koncos, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4034-4038.
- [208] Gigant, N.; Chausset-Boissarie, L.; Gillaizeau, I. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7548-7564.
- [209] Masdeu, C.; Gómez, E.; Williams, N. A. O.; Lavilla, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3043-3046; Masdeu, C.; Gómez, E.; Williams, N. A.; Lavilla, R. *QSAR Comb. Sci.* **2006**, *25*, 465-473.